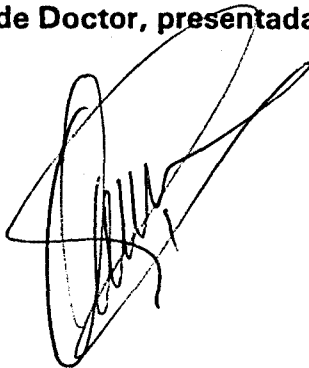


UNIVERSITAT DE BARCELONA

DEPARTAMENT DE MEDICINA

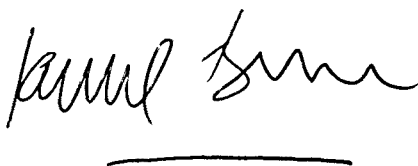
**TRACTAMENT DEL CARCINOMA HEPATOCEL·LULAR AVANÇAT MITJANÇANT
EMBOLITZACIO DE L'ARTERIA HEPATICA**

Memòria per a optar al Grau de Doctor, presentada per Antoni Castells i Garangou



Dr. Jaume Bosch i Genover, Professor Titular del Departament de Medicina,
Facultat de Medicina, Universitat de Barcelona,

CERTIFICA: que la Tesi Doctoral "TRACTAMENT DEL CARCINOMA HEPATOCEL·LULAR AVANÇAT MITJANÇANT EMBOLITZACIÓ DE L'ARTERIA HEPÀTICA", presentada per Antoni Castells i Garangou per a optar al Grau de Doctor en Medicina, ha estat realitzada sota la meua direcció i compleix els requisits necessaris per a ésser llegida davant el Tribunal corresponent.

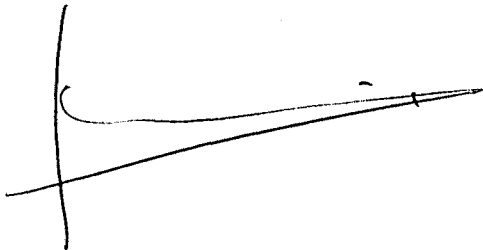


Prof. Jaume Bosch i Genover

Barcelona, 6 d'abril de 1994

Dr. Jordi Bruix i Tudó, Metge Adjunt del Servei d'Hepatologia, Hospital Clínic i Provincial de Barcelona,

CERTIFICA: que la Tesi Doctoral "TRACTAMENT DEL CARCINOMA HEPATOCEL·LULAR AVANÇAT MITJANÇANT EMBOLITZACIÓ DE L'ARTERIA HEPÀTICA", presentada per Antoni Castells i Garangou per a optar al Grau de Doctor en Medicina, ha estat realitzada sota la meua direcció i compleix els requisits necessaris per a ésser llegida davant el Tribunal corresponent.

A handwritten signature in black ink, consisting of a vertical line on the left and a long, sweeping horizontal stroke that curves upwards at the end.

Dr. Jordi Bruix i Tudó

Barcelona, 6 d'abril de 1994

INDEX

| | |
|--|-----------|
| 1. JUSTIFICACIO DE LA TESI | 19 |
| 2. INTRODUCCIO | 27 |
| 2.1. <u>Epidemiologia</u> | 29 |
| 2.2. <u>Factors etiològics</u> | 31 |
| 2.2.1. Virus de l'hepatitis B | 31 |
| 2.2.2. Virus de l'hepatitis C | 33 |
| 2.2.3. Hepatopatia crònica | 34 |
| 2.2.4. Alcohol | 35 |
| 2.2.5. Hemocromatosi i porfíria cutània tarda | 36 |
| 2.2.6. Aflatoxina | 36 |
| 2.2.7. Sexe | 37 |
| 2.3. <u>Característiques clíniques</u> | 39 |
| 2.4. <u>Diagnòstic</u> | 44 |
| 2.4.1. Ultrasonografia | 44 |
| 2.4.2. Tomografia computada | 48 |
| 2.4.3. Arteriografia | 49 |
| 2.4.4. Marcadors tumorals | 50 |
| 2.4.5. Altres exploracions complementàries | 51 |
| 2.4.5.1. <u>Exàmens de laboratori</u> | 51 |
| 2.4.5.2. <u>Radiologia simple</u> | 53 |
| 2.4.5.3. <u>Exploracions isotòpiques</u> | 54 |
| 2.4.5.4. <u>Laparoscòpia</u> | 55 |
| 2.5. <u>Pronòstic</u> | 56 |

| | |
|---|----|
| 2.6. <u>Tractament</u> | 65 |
| 2.6.1. Tractament quirúrgic | 66 |
| 2.6.1.1. <u>Resecció hepàtica</u> | 66 |
| 2.6.1.2. <u>Trasplantament hepàtic</u> | 68 |
| 2.6.1.3. <u>Lligadura de l'artèria hepàtica</u> | 70 |
| 2.6.1.4. <u>Crioteràpia i laserteràpia</u> | 70 |
| 2.6.2. Tractament mèdic | 71 |
| 2.6.2.1. <u>Quimioteràpia</u> | 71 |
| 2.6.2.2. <u>Injecció intratumoral d'alcohol etílic</u> | 75 |
| 2.6.2.3. <u>Radioteràpia</u> | 78 |
| 2.6.2.4. <u>Hormonoteràpia</u> | 80 |
| 2.6.2.5. <u>Immunoteràpia</u> | 81 |
| 2.6.3. Embolització arterial | 81 |
| | |
| 3. HIPOTESI I OBJECTIUS | 87 |
| 3.1. <u>Hipòtesi de treball</u> | 89 |
| 3.2. <u>Objectius</u> | 91 |
| | |
| 4. PACIENTS I METODE | 93 |
| 4.1. <u>Protocol 1. Utilitat de l'embolització arterial en el tractament del carcinoma hepatocel·lular avançat. Estudi en fase II</u> | 95 |
| 4.1.1. Pacients | 95 |
| 4.1.2. Mètode | 97 |
| 4.1.3. Anàlisi estadística | 98 |

| | |
|--|-----|
| 4.2. <u>Protocol 2. Determinació dels factors predictius de la resposta inicial i de la supervivència en el tractament del carcinoma hepatocel·lular mitjançant embolització arterial</u> | 105 |
| 4.2.1. Pacients | 105 |
| 4.2.2. Mètode | 105 |
| 4.2.3. Anàlisi estadística | 107 |
| 4.2.3.1. <u>Factors predictius de la resposta inicial al tractament</u> | 107 |
| 4.2.3.2. <u>Factors pronòstics de supervivència</u> | 107 |
| | |
| 4.3. <u>Protocol 3. Efecte de l'embolització de l'artèria hepàtica sobre l'hemodinàmica sistèmica i esplàcnica en malalts cirròtics amb hipertensió portal portadors d'un carcinoma hepatocel·lular</u> . | 113 |
| 4.3.1. Pacients | 113 |
| 4.3.2. Mètode | 114 |
| 4.3.2.1. <u>Embolització arterial</u> | 114 |
| 4.3.2.2. <u>Estudis hemodinàmics</u> | 115 |
| 4.3.3. Anàlisi estadística | 116 |
| | |
| 4.4. <u>Protocol 4. Utilitat de l'antibioteràpia profilàctica en la prevenció de les complicacions infeccioses després de l'embolització arterial</u> | 121 |
| 4.4.1. Pacients | 121 |
| 4.4.2. Mètode | 122 |
| 4.4.3. Anàlisi estadística | 124 |

| | | |
|--------|---|-----|
| 4.5. | <u>Protocol 5. Utilitat de l'embolització arterial en el tractament del carcinoma hepatocel·lular avançat. Estudi controlat i aleatoritzat</u> | 127 |
| 4.5.1. | Pacients | 127 |
| 4.5.2. | Mètode | 129 |
| 4.5.3. | Anàlisi estadística | 131 |
| 5. | RESULTATS | 133 |
| 5.1. | <u>Protocol 1. Utilitat de l'embolització arterial en el tractament del carcinoma hepatocel·lular avançat. Estudi en fase II</u> | 135 |
| 5.1.1. | Tolerància i efectes indesitjables | 136 |
| 5.1.2. | Efecte antitumoral | 137 |
| 5.1.3. | Recidiva tumoral | 137 |
| 5.1.4. | Supervivència | 138 |
| 5.2. | <u>Protocol 2. Determinació dels factors predictius de la resposta inicial i de la supervivència en el tractament del carcinoma hepatocel·lular mitjançant embolització arterial</u> | 141 |
| 5.2.1. | Factors predictius de la resposta inicial al tractament | 141 |
| 5.2.2. | Factors pronòstics de supervivència | 142 |

| | |
|--|------------|
| 5.3. <u>Protocol 3. Efecte de l'embolització de l'artèria hepàtica sobre l'hemodinàmica sistèmica i esplàcnica en malalts cirròtics amb hipertensió portal portadors d'un carcinoma hepatocel·lular .</u> | 149 |
| 5.3.1. Efectes de l'embolització arterial sobre l'hemodinàmica esplàcnica i sistèmica | 149 |
| 5.3.2. Efectes de l'embolització arterial sobre la funció hepàtica | 150 |
| 5.4. <u>Protocol 4. Utilitat de l'antibioteràpia profilàctica en la prevenció de les complicacions infeccioses després de l'embolització arterial</u> | 157 |
| 5.5. <u>Protocol 5. Utilitat de l'embolització arterial en el tractament del carcinoma hepatocel·lular avançat. Estudi controlat i aleatoritzat</u> | 163 |
| 5.5.1. Tipus d'embolització, nivell de l'obstrucció i grau d'oclusió assolit | 163 |
| 5.5.2. Tolerància i efectes indesitjables | 164 |
| 5.5.3. Efecte antitumoral | 165 |
| 5.5.4. Supervivència | 165 |
| 5.5.5. Progressió tumoral | 166 |
| 5.5.6. Descompensacions i complicacions durant el seguiment | 166 |
| 5.5.7. Capacitat física | 167 |

| | |
|------------------------------|------------|
| 6. DISCUSSIO | 179 |
| 7. CONCLUSIONS | 203 |
| 8. BIBLIOGRAFIA | 209 |

ABREVIACIONS

| | |
|-------|--|
| AFP: | Alfa-fetoproteïna |
| CHC: | Carcinoma hepatocel·lular |
| EA: | Embolització arterial |
| FC: | Freqüència cardíaca |
| FSAz: | Flux sanguini de la vena àziga |
| FSH: | Flux sanguini hepàtic |
| GGT: | Gamma-glutamiltanspeptidasa |
| IIE: | Injecció intratumoral d'alcohol etílic |
| PAM: | Pressió arterial mitjana |
| PSHL: | Pressió suprahepàtica lliure |
| PSHE: | Pressió suprahepàtica d'enclavament |
| PST: | <i>Performance status test</i> |
| RVS: | Resistència vascular sistèmica |
| TC: | Tomografia computada |
| US: | Ultrasonografia |
| VHB: | Virus de l'hepatitis B |
| VHC: | Virus de l'hepatitis C |

1. JUSTIFICACIO DE LA TESI

El carcinoma hepatocel·lular (CHC) representa un problema clínic greu i freqüent en els pacients portadors d'una hepatopatia crònica (Zaman *et al*, 1985; Johnson i Williams, 1987; Calvet *et al*, 1990; Sheu *et al*, 1985). En aquest sentit, estudis recents realitzats en el nostre medi han demostrat que es pot establir el diagnòstic de CHC en el 5% dels malalts amb cirrosi hepàtica quan s'exploren intencionadament (Bruix *et al*, 1987), i en el 15% d'aquells que ingressen a l'hospital com a conseqüència d'una hemorràgia digestiva per ruptura de varices esofàgiques (Llach *et al*, 1988). D'altra banda, la supervivència dels malalts amb CHC acostuma a ésser curta ja que, molt freqüentment, el tumor es detecta en estadis avançats del seu desenvolupament, quan ja no es possible aplicar una opció terapèutica radical. Aquest mal pronòstic i l'elevada prevalència de CHC en malalts cirròtics ha justificat la seva inclusió en programes de detecció precoç (Okuda, 1986; Colombo *et al*, 1991; Escorsell *et al*, 1992), encaminats a descobrir tumors en una fase evolutiva inicial i, per tant, susceptibles de tractament radical, fonamentalment la resecció quirúrgica, el trasplantament hepàtic i la injecció intratumoral d'alcohol etílic (Bruix i Brú, 1992; Navasa *et al*, 1992; Castells *et al*, 1993).

Emperò, malgrat l'aplicació dels programes de diagnòstic precoç, el ràpid creixement del tumor i la seva invasivitat fan que aquests tractaments potencialment curatius només es puguin aplicar a una petita proporció de malalts (Calvet *et al*, 1990; Okuda, 1986; Castells *et al*, 1993; Takayama i Makuuchi, 1992). Així, el 70-80% restant tan sols pot ésser tributari de mesures pal·liatives, habitualment tractament amb citostàtics. No obstant, la quimioteràpia ha demostrat

ésser poc eficaç, estant endemés gravada per múltiples efectes secundaris (Sciarrino *et al*, 1985; Falkson i Coetser, 1987; Nerenston *et al*, 1988). Aquesta baixa eficàcia terapèutica ha comportat el desenvolupament de noves modalitats terapèutiques per al tractament del CHC avançat, entre les que sobresurt l'embolització arterial (EA).

La finalitat de l'EA és aconseguir la necrosi del tumor mitjançant la interrupció del flux de l'artèria hepàtica a través d'un abordatge perifèric percutani. Aquest efecte isquèmic és factible degut a que la vascularització del tumor depèn quasi exclusivament de l'artèria hepàtica, mentre que la resta del parènquima hepàtic rep la irrigació de la vena porta. Això fa que aquest tractament sigui ben tolerat, amb mínims efectes indesitjables i que no deixi seqüeles. En aquest sentit, la majoria de malalts presenten únicament l'anomenada "síndrome post-embolització" que consisteix en l'aparició de nàusees, vòmits, febre i dolor abdominal durant les 24-48 hores posteriors a l'embolització (Chuang i Wallace, 1981; Yamada *et al*, 1983).

Fins ara, l'eficàcia terapèutica de l'EA, associada o no a agents quimioteràpics, s'ha avaluat de manera incompleta mitjançant estudis retrospectius o no controlats realitzats fonamentalment a països orientals (Okuda, 1986; Chuang i Wallace, 1981; Yamada *et al*, 1983; Nakamura *et al*, 1983; Sakurai *et al*, 1984; Allison *et al*, 1985). Aquests estudis han demostrat que l'EA aconsegueix una marcada reducció del volum tumoral, la qual cosa pot contribuir a un alentiment del creixement del tumor i, conseqüentment, a una milloria en la supervivència. No obstant, malgrat la major part dels autors suggereixen que l'EA pot augmentar la

supervivència dels malalts amb CHC avançat, treballs més recents qüestionen la utilitat real d'aquest procediment (Pelletier *et al*, 1990; Groupe Francophone d'Etude et de Traitement du Carcinome Hepatocellulaire, 1993). Aquesta discordància probablement pot atribuir-se a diferències en el disseny dels estudis. Així, a la majoria d'aquests no existeix una estratificació dels malalts en funció de l'estadi evolutiu del tumor i/o del grau de disfunció hepàtica de la malaltia de base, el que comporta una gran heterogeneïtat de malalts amb la conseqüent dificultat per a la seva comparació.

La discrepància existent sobre l'eficàcia real de l'EA constitueix la base racional i ètica per a efectuar estudis controlats i aleatoritzats on es compari aquest procediment amb l'abstenció terapèutica, única manera d'esbrinar inequívocament la utilitat de l'EA en el tractament del CHC. L'avaluació dels resultats hauria de tenir en compte, no tan sols la repercussió d'aquest tractament sobre la supervivència sinó també el seu efecte sobre l'aparició de complicacions secundàries al tumor i, en definitiva, sobre la qualitat de vida dels malalts. No obstant, i donat que aquest procediment és de recent introducció en el nostre país, aquest assaig terapèutic ha d'anar precedit d'un estudi preliminar no comparatiu que permetés establir l'aplicabilitat de l'EA en el nostre medi, així com conèixer la tolerància dels malalts a aquest tractament i l'efecte antitumoral que comporta.

A més, cal efectuar una anàlisi dels factors predictius de la resposta al tractament i de la supervivència, per tal de seleccionar els malalts portadors d'un CHC que més es poden beneficiar de l'EA. Això permetrà la racionalització de les seves indicacions, així com una estratificació més acurada dels malalts a fi

d'assegurar l'homogeneïtat dels grups en estudis controlats dirigits a avaluar l'eficàcia d'aquest procediment.

Per altra banda, es conegut que l'artèria hepàtica contribueix a l'increment de les resistències hepàtiques. Per aquest motiu, l'embolització d'aquesta artèria pot comportar una reducció de la pressió portal. En aquest sentit, és obligatori investigar la repercussió de l'embolització de l'artèria hepàtica sobre l'hemodinàmica sistèmica i esplènica, ja que d'aquest fet se'n podrien derivar efectes beneficiosos per als malalts cirròtics amb hipertensió portal portadors d'un CHC. Si fos així, a l'efecte de l'EA sobre el tumor s'hi afegiria una avantatge addicional al reduir el risc associat a la hipertensió portal i, per tant, la probabilitat de presentar una hemorràgia digestiva per ruptura de varices esofàgiques.

Per últim, un aspecte col·lateral però que també mereix ésser investigat és la necessitat de realitzar cobertura antibiòtica en els malalts cirròtics sotmesos a un procediment invasiu com és l'EA. En aquest sentit, la majoria de centres on es practica aquest tractament administren antibiòtics com a profilaxi de possibles complicacions sèptiques. Malgrat no existeix cap base racional que justifiqui aquesta estratègia, el fet que la majoria de malalts desenvolupin febre després de l'EA ha dut a pensar en la possibilitat d'infeccions relacionades amb el tractament. Novament, l'única manera d'esbrinar aquest punt és la realització d'un estudi controlat i aleatoritzat dirigit a analitzar la utilitat de l'antibioteràpia com a profilaxi de les complicacions infeccioses que poden tenir lloc després de l'EA.

Per tant, la present Tesi Doctoral fou dirigida a establir la utilitat de l'embolització de l'artèria hepàtica en el tractament del carcinoma hepatocel·lular avançat, tant en termes de tolerància i eficàcia antitumoral, com en relació a la repercussió sobre l'aparició de complicacions atribuïbles al tumor, la qualitat de vida i la supervivència dels malalts. Així mateix, s'analitzaran aquells aspectes més col·laterals com són la identificació dels factors que determinen una millor resposta al tractament, l'efecte de l'embolització de l'artèria hepàtica sobre l'hemodinàmica sistèmica i esplènica, i finalment, la necessitat d'administrar antibiòtics de manera profilàctica.

2. INTRODUCCIO

2.1. Epidemiologia

Clàssicament s'ha descrit que el nostre país pertany a una àrea de mitjana incidència de carcinoma hepatocel·lular (CHC) (Muñoz i Bosch, 1987; Waterhouse *et al*, 1982). No obstant, darrerament s'ha suggerit que existeix un augment en la prevalència d'aquesta neoplàsia (Cortes, 1986; Martí *et al*, 1985; Vilaseca *et al*, 1986), bé sigui per un augment real del número de malalts afectes, bé sigui perquè les noves estratègies diagnòstiques faciliten la seva detecció. Així, la incidència estimada a Catalunya, obtinguda a partir dels registres de mortalitat, és de 3.8 casos per 100000 dones i de 6.7 casos per 100000 homes (Vall Mayans *et al*, 1988; Borrás *et al*, 1987). Aquestes dades són similars a les observades en el Japó i en altres països de l'Europa mediterrània (Muñoz i Bosch, 1987).

En els països del nord d'Europa i els Estats Units d'Amèrica la seva incidència és molt menor (inferior a 4 casos per 100000 habitants), de tal manera que el CHC només suposa el 2% de totes les neoplàsies (Waterhouse *et al*, 1982). Per altra banda, la incidència de CHC en països d'Extrem Orient i de l'Àfrica subsahariana és notablement superior (més de 10 casos per 100000 habitants). És allí on el CHC representa el 30-50% de totes les neoplàsies, siguent en alguns països el càncer més freqüent (Waterhouse *et al*, 1982; Bruix *et al*, 1991).

Aquesta desigual incidència de CHC segons el país estudiat probablement es deguda a diferències en els agents carcinogènics que actuen a cada àrea (Bruix *et al*, 1991). A més, aquest fet també comporta diferències en el patró clínic de la

malaltia. Així, en àrees d'alta incidència, el CHC afecta preferentment a individus entre els 30 i 40 anys (Okuda, 1976), mentre que a les de baixa l'edat mitjana dels pacients es troba entre els 50 i 60 anys (Murray-Lyon, 1983; Villalonga *et al*, 1976).

2.2. Factors etiològics

2.2.1. Virus de l'hepatitis B

Probablement el virus de l'hepatitis B (VHB) és un dels factors etiològics més importants en el desenvolupament del CHC (Cortes, 1986; Beasley *et al*, 1981; Zuckerman i Harrison, 1987, Brechot *et al*, 1982). Des del suggeriment inicial d'Smith i Blumberg (1969) fins a l'actualitat s'han anat acumulant múltiples evidències que recolzen l'important paper oncogènic d'aquest virus. La primera observació que posà de manifest la relació entre el VHB i el desenvolupament del CHC va ésser la coincidència geogràfica entre les àrees amb una elevada prevalència d'aquest tumor i les d'alta prevalència d'infecció pel VHB (Beasley, 1982). Per altra banda, la positivitat dels marcadors sèrics d'infecció per aquest virus és notablement superior en pacients amb CHC respecte la població general, encara que aquesta diferència disminueix quan s'analitzen aïlladament els malalts amb tumor sobre fetge sa (Cortes, 1986; Murray-Lyon, 1983; Beasley, 1982). La demostració inequívoca de l'oncogenicitat del VHB es va obtenir en estudis prospectius en malalts infectats per aquest virus. Així, l'estudi de Beasley *et al* (1981), incloent més de 22000 funcionaris de Taiwan, va demostrar que la població amb infecció crònica pel VHB presentava un risc de morir com a conseqüència d'un CHC 223 vegades superior al de la població control sense infecció per aquest virus.

Estudis epidemiològics posteriors han confirmat que la infecció pel VHB s'associa a un major risc de desenvolupar un CHC (Zuckerman i Harrison, 1987; Liaw *et al*, 1986; Yu, 1985). Malgrat el risc calculat en aquests estudis és sensiblement inferior al descrit inicialment per Beasley *et al*, la relació entre el VHB i el CHC sembla clarament establerta. Endemés, s'ha suggerit que l'acció oncogènica d'aquest virus és independent del desenvolupament previ d'una cirrosi hepàtica, de tal manera que els portadors sans i els afectes d'una hepatitis crònica pel VHB també tenen un risc de presentar un CHC superior a la població general (Liaw *et al*, 1986; Yu, 1985).

Així mateix, investigacions recents han demostrat que la prevalència de marcadors d'infecció present o passada pel VHB en malalts amb CHC que complica una cirrosi hepàtica HBsAg negatiu és significativament superior a la dels pacients cirròtics sense CHC. En aquest sentit, Brechot *et al* han observat la integració del DNA del VHB en el genoma de l'hepatòcit en pacients amb CHC sobre una cirrosi de probable origen alcohòlic (Brechot *et al*, 1982; Brechot, 1987; Paterlini *et al*, 1990). Aquesta observació, malgrat no haver sigut confirmada per altres autors (Walter *et al*, 1987), suggereix que el VHB actuaria a través de modificacions en el genoma de l'hepatòcit (Shafritz *et al*, 1981), les quals induirien un creixement aberrant (Freytag von Loringhoven, 1987; Shafritz, 1982).

Per altra banda, la difusió de la vacuna pel VHB, amb la consegüent disminució de la prevalència d'infecció per aquest virus, pot repercutir en una reducció de la incidència de CHC en els propers anys. Això constituiria l'evidència final de la capacitat oncogènica del VHB (Blumberg i London, 1982).

Finalment, cal assenyalar que el mecanisme definitiu que determina l'aparició del CHC en aquests malalts no es ben conegut, desconeixent-se fins i tot si el VHB actua en solitari o requereix la participació d'altres factors.

2.2.2. Virus de l'hepatitis C

La importància dels virus noA noB en el desenvolupament del CHC s'havia suposat similar a la del VHB (Gilliam *et al*, 1984). Estudis realitzats al Japó observaren un augment notable en la proporció de CHC implantats sobre hepatopaties no alcohòlica i amb absència de marcadors d'infecció pel VHB, el que suggeria la relació d'aquests tumors amb la infecció pels virus noA noB (Okuda, 1986b). Darrerament, Choo i Kuo (1989) desenvoluparen un mètode serològic per a detectar anticossos contra el més important virus d'aquest grup, que passà a anomenar-se virus de l'hepatitis C (VHC). Aquest virus és el responsable de la majoria d'hepatitis post-transfusionals, hepatitis cròniques noA noB i les fins ara considerades cirrosis hepàtiques criptogèniques (Alter *et al*, 1989; Esteban *et al*, 1990; Sánchez-Tapias *et al*, 1990). A més, estudis realitzats a la nostra Unitat i a Itàlia evidenciaren que en països amb una baixa incidència d'infecció pel VHB, prop del 75% dels pacients amb CHC presenten anticossos contra el VHC (Bruix *et al*, 1989a; Colombo *et al*, 1989), el que demostra la importància patogènica d'aquest virus en el nostre medi. Això, en canvi, no succeeix en àrees d'alta prevalència d'infecció pel VHB, on tan sols un 30% dels pacients amb CHC tenen anticossos anti-VHC (Kew *et al*, 1990; Bruix *et al*, 1991).

El mecanisme a través del qual el VHC intervé en el desenvolupament del CHC no es coneix en l'actualitat.

2.2.3. Hepatopatia crònica

La majoria d'estudis epidemiològics demostren que el 70-90% dels tumors apareixen sobre una cirrosi hepàtica (Cortes, 1896; Martí *et al*, 1985; Vilaseca *et al*, 1986; Murray-Lyon, 1983; Villalonga *et al*, 1976; Calvet *et al*, 1990a; Bruix *et al*, 1991; Johnson i Williams, 1987), el que comporta que els pacients cirròtics esdevinguin el principal grup de risc per al desenvolupament d'aquesta neoplàsia.

La prevalència de CHC en pacients cirròtics és molt elevada. Així, estudis recents han demostrat que es possible establir el diagnòstic de CHC en el 5% dels pacients portadors d'una cirrosi hepàtica compensada quan s'exploren intencionadament (Bruix *et al*, 1987b; Bruix *et al*, 1987d; Colombo *et al*, 1991). Aquest percentatge arriba al 15% quan s'analitzen exclusivament aquells malalts que ingressen a l'hospital com a conseqüència d'una hemorràgia digestiva per ruptura de varices esofago-gàstriques (Llach *et al*, 1988b) i al 25% quan es revisen sèries necròpsiques (Martí *et al*, 1985).

Si bé a la majoria de casos la cirrosi hepàtica és secundària a una infecció crònica pel VHB o VHC, s'ha descrit la presència d'un CHC en pacients afectes d'una cirrosi hepàtica de qualsevol etiologia: alcohòlica, hemocromatosi, cirrosi biliar primària, dèficit d'alfa-1-antitripsina, malaltia de Wilson i porfria cutània tarda

(Johnson i Williams, 1987). No obstant, no existeixen dades definitives sobre si la cirrosi hepàtica posseeix un paper oncogènic propi, amb independència de la seva etiologia. En aquest sentit, s'ha suggerit que els fenòmens de mort i regeneració cel·lular que tenen lloc en una hepatopatia crònica actuarien com a factor permissiu, augmentant el risc de desenvolupar un CHC de manera paral·lela al temps d'evolució de la malaltia hepàtica (Johnson i Williams, 1987).

2.2.4. Alcohol

La responsabilitat de l'alcohol en l'aparició del CHC tampoc està inequívocament demostrada (Bassendine, 1986; Lieber *et al*, 1986). Encara que existeixen estudis epidemiològics que demostren una relació entre el consum d'alcohol i el risc de desenvolupar un CHC (Vall Mayans *et al*, 1990), és probable que el paper oncogènic de l'alcohol estigui relacionat amb altres factors com la presència d'una infecció concomitant pel VHC (Parés *et al*, 1990). A més, no s'ha demostrat que l'alcohol tingui activitat oncogènica *in vitro* (MacSween, 1982; IARC, 1988). Per últim, l'efecte de l'alcohol sobre l'activitat enzimàtica de l'hepatòcit, el metabolisme del DNA, la resposta immunològica, la nutrició i la gènesi del CHC roman desconegut (Bassendine, 1986; Lieber *et al*, 1986).

2.2.5. Hemocromatosi i porfíria cutània tarda

Es conegut que l'hemocromatosi (Niederau *et al*, 1985) i la porfíria cutània tarda (Salata *et al*, 1985), dues malalties que comporten un dipòsit de ferro en el fetge, augmenten el risc de desenvolupar un CHC. No obstant, sembla clar que aquest risc apareix quan s'ha establert la cirrosi hepàtica. Així mateix, investigacions recents han demostrat que la majoria d'aquests malalts són portadors d'anticossos anti-VHC (Herrero *et al*, 1993), per la qual cosa es desconeix quin és el factor que juga el paper més important a la patogènesi del CHC, o si es necessària la participació de més d'un.

2.2.6. Aflatoxina

L'aflatoxina és una toxina produïda pels fongs *Aspergillus flavus* i *Aspergillus parasiticus*. A principis dels anys 60, estudis experimentals en rates van demostrar que posseïa un gran efecte oncogènic. Posteriorment es va detectar la seva presència en mostres de mandioca, blat de moro i cacauets emmagatzemats per al consum humà (Bulatao-Jayme *et al*, 1982). Les múltiples investigacions dirigides a esbrinar el paper de l'aflatoxina a la gènesi del CHC en humans van dur a considerar-la el factor oncogènic més important en determinades àrees d'alta incidència d'aquesta neoplàsia com Filipines (Bulatao-Jayme *et al*, 1982) i, fins i tot s'establí una clara correlació entra la ingesta calculada d'aflatoxina a la població i la prevalència de CHC (Peers *et al*, 1976; Stoloff, 1983; Peers *et al*, 1987; Van Rensburg *et al*, 1985).

No obstant, estudis epidemiològics posteriors (Stoloff, 1989) posaren en dubte aquesta relació causa-efecte donat que les àrees geogràfiques en les quals s'ha descrit la contaminació d'aliments per aflatoxina coincideixen amb les zones de major penetració del VHB. Així, a l'actualitat s'atribueix a aquesta toxina un paper menor en el desenvolupament del CHC, suggerint que podria actuar com a cofactor del VHB, el qual seria el vertader agent carcinogènic (Niederrau *et al*, 1985). Tanmateix, darrerament s'ha atribuït l'efecte oncogènic de l'aflatoxina a la inducció de mutacions puntuals a nivell del gen p53 (Ozturk *et al*, 1991).

2.2.7. Sexe

El CHC és més freqüent en el sexe masculí que en el femení, en una relació que oscil·la entre 2:1 i 5:1 (Vilaseca *et al*, 1986; Okuda, 1976; Murray-Lyon, 1983; Calvet *et al*, 1990a). Aquesta preferència s'ha intentat explicar tant per una major prevalència d'alcoholisme en barons com per les característiques hormonals pròpies de cada sexe (Murray-Lyon, 1983).

Es conegut que l'administració prolongada d'andrògens augmenta la incidència de CHC (Westaby i Williams, 1981), circumstància que s'utilitza per induir la seva aparició en models experimentals. El mecanisme d'acció dels andrògens no és ben conegut però recentment s'ha demostrat que el CHC posseeix receptors androgènics (Ohnishi *et al*, 1986; Boix *et al*, 1993). Així mateix, altres estudis suggereixen que la presència d'aquests receptors en el propi tumor o en el fetge peritumoral comporta una menor supervivència (Nagasue *et al*, 1989a) i un

major risc de presentar recidiva tumoral després de la resecció quirúrgica del CHC (Bruix *et al*, 1992a). Tot plegat sembla reforçar la implicació dels andrògens a la patogènia d'aquesta neoplàsia, encara que el seu paper exacte no es coneix.

La rellevància dels estrògens tampoc està ben establerta (Porter *et al*, 1987). Es ben conegut que l'administració d'anovulatoris afavoreix l'aparició d'adenomes hepàtics. Així mateix, s'ha demostrat que les dones que han seguit tractament amb aquests fàrmacs per un període superior als 8 anys presenten un risc superior a la població control per a desenvolupar un CHC (Neuberger *et al*, 1986b; Palmer *et al*, 1989). Tanmateix, estudis recents no han aconseguit demostrar la presència de receptors estrogènics en el CHC (Boix *et al*, 1993), la qual cosa qüestiona la capacitat oncogènica d'aquestes hormones.

2.3. Característiques clíniques

L'ús generalitzat de la ultrasonografia ha propiciat el diagnòstic precoç del CHC (Tang, 1979; Okuda, 1986a). Aquest fet ha comportat una modificació important de les característiques clíniques dels pacients en el moment del diagnòstic. Així, una gran proporció dels malalts a qui es descobreix un CHC en el curs de programes de detecció precoç estan asimptomàtics (Bruix *et al*, 1987d; Tang i Yang, 1985a; Tang i Yang, 1985b; Okuda, 1986a), contràriament al que succeïa en etapes anteriors (Okuda, 1976; Villalonga *et al*, 1976; Calvet *et al*, 1990a).

En el nostre medi, que com s'ha assenyalat prèviament correspon a una àrea de moderada incidència, l'edat mitjana d'aparició del CHC es situa entre els 50 i 60 anys, mentre que en zones amb una major prevalència d'aquesta neoplàsia l'edat de presentació correspon als 30-50 anys (Okuda, 1986b; Villalonga *et al*, 1976; Calvet *et al*, 1990a; Irie *et al*, 1985).

Per altra banda, el CHC afecta de manera predominant al sexe masculí. Aquesta diferència s'atenua si es consideren únicament aquells pacients amb tumor sobre fetge no cirròtic i s'inverteix quan s'analitzen aïlladament la variant fibrolamel·lar (Okuda, 1986b; Villalonga *et al*, 1976; Calvet *et al*, 1990a; Berman *et al*, 1988).

Quan el CHC apareix en un fetge no cirròtic, el símptoma inicial més freqüent és el dolor a l'hipocondri dret (Murray-Lyon, 1983). Un 70-80% dels pacients presenten hepatomegàlia sobre la que ocasionalment pot apreciar-se una tumoració. L'auscultació d'un buf sobre la superfície és una manifestació clàssica del CHC, però que es detecta només en el 6-25% dels malalts (Okuda, 1986b; Murray-Lyon, 1983; Villalonga *et al*, 1976). La seva aparició es deguda a canvis vasculars induïts pel tumor.

En els pacients amb CHC sobre fetge cirròtic, les manifestacions clíniques són similars a les de la mateixa cirrosi hepàtica. Quan el tumor és petit, la simptomatologia depèn fonamentalment de la capacitat funcional del fetge. Per altra banda, quan el CHC es diagnosticat en estadis avançats, les manifestacions clíniques poden ésser degudes al propi tumor i la seva magnitud dependrà de l'extensió de la neoplàsia (Okuda, 1986b).

Aproximadament en el 70% dels casos, el CHC es manifesta en forma d'una descompensació de l'hepatopatia de base, ja sigui en forma d'ascites, icterícia o encefalopatia hepàtica (Calvet *et al*, 1990a). Les característiques del líquid ascític acostumen a ésser similars a la dels pacients sense CHC, encara que pot contenir un número elevat d'hematies (Torres *et al*, 1979).

A totes les sèries de malalts amb CHC, existeix un subgrup de pacients que presenten una hemorràgia digestiva alta per ruptura de varices esofàgiques com a manifestació inicial del tumor (Llach *et al*, 1988b). En alguns casos, la ruptura de la varices es deguda a l'augment de la pressió portal induït per la trombosi tumoral

de la vena porta. En els casos que no existeix trombosi portal, l'augment de pressió pot relacionar-se amb la formació de fístules arterio-portals intratumorals.

Un 30% dels malalts refereixen afectació important de l'estat general, el que s'anomena "síndrome tòxica" o "síndrome constitucional". Aquest quadre es caracteritza per la presència d'astènia, anorèxia i una pèrdua de pes superior al 10% del pes basal premòrbid (Calvet *et al*, 1990a).

Al voltant del 5% dels casos, el CHC pot debutar en forma d'hemoperitoni secundari a ruptura d'un nòdul tumoral de la superfície hepàtica a la cavitat abdominal (Murray-Lyon, 1983). Aquesta complicació és extremadament greu, havent-se descrit de manera més freqüent en àrees de major incidència (Okuda, 1976; Murray-Lyon, 1983). No obstant, la majoria de vegades el sagnat peritoneal és mínim, posant-se de manifest tan sols per un augment del número d'hematies en el líquid ascític. Aquesta alteració s'observa en el 50% dels malalts portadors d'un CHC que desenvolupen ascites, mentre que només s'observa en el 4% dels pacients cirròtics en els que s'ha descartat aquesta neoplàsia (Torres *et al*, 1979).

A l'igual que qualsevol altra neoplàsia, les manifestacions clíniques secundàries a metàstasis poden ésser la forma de presentació del CHC. Aquest fet tan sols succeeix en el 3% dels casos, i habitualment es tracta de metàstasis òssies (Matutes *et al*, 1978; Castells *et al*, 1991), ja que les d'altra localització acostumen a ésser asimptomàtiques. De manera ocasional, la progressió del tumor a través de les venes suprahepàtiques pot donar lloc a embolismes pulmonars

tumorals (Willet *et al*, 1984), els quals es posen de manifest per episodis sobtats de dispnea.

La disseminació metastàtica pot ésser per via hematògena, limfàtica o per contigüitat. No obstant, les branques portals representen la via de disseminació més freqüent. Així, prop del 30% dels malalts presenten trombosi portal en el moment del diagnòstic. La disseminació és fonamentalment intrahepàtica, però existeixen casos d'implantació tumoral a nivell de les varices esofàgiques (Arakawa *et al*, 1986). Quan el CHC afecta a les venes suprahepàtiques, a més de produir embolismes pulmonars pot comportar un problema de drenatge venós, manifestant-se com una síndrome de Budd-Chiari (Kikuchi *et al*, 1965).

Per altra banda, els pacients afectes d'un CHC poden presentar manifestacions paraneoplàstiques, encara que difícilment constitueixen la clínica inicial (Cochrane i Williams, 1976). Una de les més freqüents és la poliglobúlia, probablement relacionada amb una síntesi anòmala d'eritropoïetina. La hipercalcèmia, habitualment sense significació clínica, pot ésser deguda tant a l'existència de metàstasis òssies com a un pseudohiperparatiroidisme amb producció de PTH-like. Altres trastorns metabòlics associats al CHC són la hipoglicèmia i la hipercolesterolèmia, aquesta darrera molt més freqüent en països d'Àfrica que en el nostre medi (Burette *et al*, 1985; Cochrane i Williams, 1976).

Un estudi recent efectuat a la nostra Unitat, ha posat de manifest que els pacients portadors d'un CHC presenten quadres diarreics en una proporció molt superior a la dels malalts cirròtics en els que s'ha descartat aquesta neoplàsia (Bruix

et al, 1990). Així, més del 45% d'aquests malalts presenten diarrea d'intensitat i duració variable, sense altra causa aparent que la justifiqui. Entre els mecanismes causals que explicarien aquesta manifestació, s'ha especulat amb la participació de diverses substàncies vasoactives com gastrina, pèptid intestinal vasoactiu o prostaglandina E₂ (Steiner *et al*, 1986; Saban *et al*, 1986; Solinas *et al*, 1988) sintetitzades pel propi tumor.

2.4. Diagnòstic

En els darrers anys, l'estratègia diagnòstica en el CHC s'ha vist modificada de manera notable. El desenvolupament de la ultrasonografia (US) ha comportat que altres tècniques radiològiques o isotòpiques que abans s'utilitzaven àmpliament hagin passat a ocupar un segon lloc en el diagnòstic o estadiatge d'aquest tumor.

2.4.1. Ultrasonografia

La US supera a les exploracions isotòpiques en sensibilitat i especificitat (Bennett i Bova, 1990). Degut al seu baix cost i la nul·la invasivitat, s'ha convertit en el mètode d'elecció per al diagnòstic del CHC (Bruix *et al*, 1987d; Escorsell *et al*, 1992; Okuda, 1986a; Maroto *et al*, 1987; Sheu *et al*, 1985b; Shinagawa *et al*, 1984). El seu progressiu perfeccionament ha permès diagnosticar CHC en fases cada cop més inicials del seu desenvolupament, de tal manera que a l'actualitat la US pot considerar-se l'estetoscopi de l'hepatòleg (Okuda, 1986a) i constitueix la base de qualsevol programa de detecció precoç de CHC (Liaw *et al*, 1986; Tang i Yang, 1985a; Okuda, 1986a; Donato *et al*, 1987; Colombo *et al*, 1991; Escorsell *et al*, 1992). Així, mitjançant la US es poden detectar nòduls de 10 mm. de diàmetre i, en funció de les seves característiques, sospitar la seva naturalesa tumoral primitiva o metastàtica (Maroto *et al*, 1987; Sheu *et al*, 1984; Shinagawa *et al*, 1984).

Tots els estudis coincideixen en assenyalar que quan el CHC es troba en una fase inicial es comporta, habitualment, com un nòdul hipoecoic (Bruix *et al*, 1987d; Okuda, 1986a; Maroto *et al*, 1987; Sheu *et al*, 1984; Shinagawa *et al*, 1984). A més, en els tumors menors de 2-3 cm és molt difícil distingir la presència de pseudocàpsula (Marchal *et al*, 1985). Un petit percentatge d'aquests tumors són hiperecoics, havent-se d'establir el diagnòstic diferencial amb els angiomes, i ocasionalment poden ésser heterogenis.

Quan el tumor és més gran de 2-3 cm pot observar-se la presència de pseudocàpsula, formada per la compressió del parènquima hepàtic peritumoral. En aquesta zona, el creixement expansiu del tumor destrueix els hepatòcits no tumorals amb colapse de la trama reticulínica, que és la que realment dóna lloc a la pseudocàpsula (Marchal *et al*, 1985; Okuda *et al*, 1977b). La seva aparició coincideix amb la desaparició del patró hipoecoic de tal manera que quan el nòdul mesura entre 3 i 5 cm, l'ecogenicitat acostuma a ésser heterogènia (Okuda *et al*, 1985a). La formació de la pseudocàpsula es dóna tan sols en CHC de creixement expansiu, però mai en els de creixement infiltratiu.

Quan el CHC supera els 5 cm. de diàmetre sovint desborda la càpsula, de manera que és habitual l'existència de nòduls satèl·lits a la perifèria del tumor (Sheu *et al*, 1985a). Aquests només poden ésser detectats mitjançant US peroperatòria quan s'intenta la resecció quirúrgica (Makuuchi *et al*, 1987a). Quan el CHC es fa més extens, els límits del tumor esdevenen més imprecisos. Freqüentment existeixen àrees intratumorals de necrosi i de vascularització anòmala, el que

indueix un aspecte heterogeni. Per últim, el patró ecogràfic del CHC multinodular és variable, podent coexistir nòduls de diferent ecogenicitat.

Una avantatge addicional de la US és que permet explorar les característiques del parènquima hepàtic no tumoral i la permeabilitat de les estructures vasculars del fetge. Aquestes dades són de gran interès en el diagnòstic diferencial d'una lesió ocupant d'espai. Així, donat que la majoria de CHC apareixen damunt una cirrosi hepàtica, la presència d'un nòdul en un fetge amb característiques ecogràfiques suggestives d'hepatopatia crònica és altament sospitosa de que es tracti d'un CHC. Aquestes característiques són la hipertròfia del lòbul caudat o del lòbul esquerre, l'heterogeneïtat del parènquima hepàtic i l'existència de vores irregulars (Maroto *et al*, 1987; Maroto *et al*, 1988). Els signes indirectes d'hipertensió portal com l'augment del diàmetre de la vena porta o l'existència d'esplenomegàlia, també són suggestius d'una hepatopatia crònica.

La US també permet la valoració de la permeabilitat de la vena porta. Quan el tumor és petit tan sols el 5% dels malalts presenten invasió tumoral de la vena porta, però en fases més avançades, quan el CHC és multinodular o difús, la incidència de trombosi portal augmenta fins el 50% (Maroto *et al*, 1987). Donat que la trombosi portal és molt infreqüent a la cirrosi hepàtica sense implantació tumoral (Okuda *et al*, 1985a) o en el fetge metastàtic, la demostració de la seva existència és suggestiva de CHC. En aquest sentit, cal assenyalar que és possible efectuar una punció aspirativa de la trombosi portal sota control ultrasonogràfic, per tal d'establir més acuradament la causa d'aquesta alteració (Vilana *et al*, 1993).

Durant la US pot efectuar-se una punció aspirativa amb agulla fina de la massa tumoral amb obtenció de material per al seu estudi citològic i histològic (Lundquist, 1970; Ekelund i Wasastjerna, 1971; Tatsuta *et al*, 1984; Bell *et al*, 1986; Maroto *et al*, 1987; Ayuso *et al*, 1985; Kondo *et al*, 1989; Solé *et al*, 1993; Brú *et al*, 1989). Aquesta tècnica és de fàcil aplicació, amb mínimes complicacions i amb una gran rendabilitat diagnòstica. La majoria d'estudis descriuen una eficàcia propera al 80% (Lundquist, 1970; Hall-Crags i Lees, 1987; Livraghi *et al*, 1985; Maroto *et al*, 1987; Ayuso *et al* 1985; Montali *et al*, 1982; Pagani, 1983; Brú *et al*, 1989). No obstant, quan s'analitza la rendabilitat en funció de la mida de la lesió es comprova que en els tumors petits la probabilitat de confirmació cito-histològica és més baixa (Okuda, 1986a; Pagani, 1983). Així, en tumors menors de 5 cm l'eficàcia diagnòstica de la punció aspirativa no supera el 60% (Okuda, 1986a). Aquesta baixa rendabilitat pot estar en relació a la dificultat tècnica per a punccionar els tumors petits o, molt probablement, a la impossibilitat de distingir les alteracions citològiques del CHC ben diferenciat dels canvis reactius propis de la cirrosi hepàtica. En aquest sentit, es ben conegut que els CHC petits acostumen a ésser ben diferenciats, conservant una gran similitud amb les cèl·lules hepàtiques no tumorals (Kenmochi *et al*, 1987). Aquest fet ha induït a pensar que la confirmació cito-histològica podria no ésser imprescindible per a establir el diagnòstic de CHC i que per a indicar determinats tipus de tractament pot ésser suficient la concordança de dues exploracions amb elevada sensibilitat i especificitat com són la US, la TC abdominal i l'arteriografia.

Finalment, la introducció de la US peroperatòria ha permès millorar els resultats de la resecció quirúrgica (Makuuchi *et al*, 1987a). Així, aquesta tècnica

possibilita la detecció de nòduls satèl·lits no visibles en el estadiatge pretractament. Al mateix temps, permet definir acuradament la vascularització intrahepàtica i realitzar reseccions anatòmiques més radicals, amb menys requeriments transfusionals i una menor pèrdua de teixit hepàtic no tumoral (Sheu *et al*, 1985a; Makuuchi *et al*, 1987b; Bismuth i Castaign, 1985; Takayama i Makuuchi, 1992; Fuster *et al*, 1992).

2.4.2. Tomografia computada

La tomografia computada (TC) és una tècnica més invasiva i costosa que la US i la seva rendabilitat és similar (Takayasu *et al*, 1986; Kunstlinger *et al*, 1980). Habitualment, el CHC apareix com una àrea hipodensa, encara que existeixen tumors isodensos respecte al parènquima veí. Aquests darrers no són visibles a la TC basal, però es poden posar de manifest amb la injecció de contrast intravenós (TC dinàmica). El comportament del CHC després de la injecció de contrast és variable. Característicament, la zona tumoral capta precoçment el contrast, esdevenint el nòdul hiperdens respecte la resta de parènquima hepàtic (Takayasu *et al*, 1986; Kunstlinger *et al*, 1980). No obstant, aquest patró només s'observa en una petita proporció de tumors, mentre que la majoria presenten comportaments molt variables.

La TC també és útil per a valorar l'extensió extrahepàtica del CHC, ja siguin metàstasis ganglionars o a les glàndules suprarenals. La prolongació de l'exploració

fins al tòrax permet descartar la presència de metàstasis pulmonars o adenopaties mediastíniques, que podrien passar desapercebudes a la radiografia simple.

Així mateix, durant la realització de la TC és possible efectuar una punció aspirativa amb agulla fina de la zona tumoral. La rendibilitat diagnòstica i les complicacions són similars a les descrites en la punció guiada per US.

La TC permet una clara definició dels límits del tumor, la qual cosa és de gran interès en els candidats a resecció quirúrgica. Endemés, en aquests pacients la TC és un instrument fonamental per a establir el risc d'una hepatectomia més o menys extensa. En aquest sentit, s'han elaborat índexs que tenen en compte no tan sols la funció hepàtica del pacient sinó també la relació existent entre el volum hepàtic total, el volum de la tumoració, el volum hepàtic que s'ha de resecar i el que quedarà després de la resecció (Okamoto *et al*, 1984).

2.4.3. Arteriografia

Les principals indicacions de l'arteriografia són el diagnòstic d'extensió intrahepàtica del CHC per a planificar tractament radicals com la cirurgia, el trasplantament hepàtic o la injecció intratumoral d'alcohol etílic, i l'establiment de les característiques de la vascularització arterial per a la pràctica de terapèutiques per via transarterial (Burger *et al*, 1985; Friedman *et al*, 1979; Hsu *et al*, 1986; Sato *et al*, 1985b; Takayasu *et al*, 1987; Yamada *et al*, 1983). A més, en els casos

que la US, TC i punció aspirativa amb agulla fina no permeten assegurar la naturalesa de la lesió, l'arteriografia pot tenir finalitats diagnòstiques.

2.4.4. Marcadors tumorals

La reduïda sensibilitat i especificitat dels paràmetres de funció hepàtica ha potenciat la investigació de marcadors tumorals que permetin detectar la presència de CHC. No obstant, fins a l'actualitat, l'únic marcador relativament eficaç és l'alfa-1-fetoproteïna (AFP) (Foli *et al*, 1969; Bagshave *et al*, 1970; Alpert, 1976; Okuda, 1986b; Heyward *et al*, 1985; Takashima *et al*, 1982; Tang i Yang, 1985a; Ballesta *et al*, 1989).

L'AFP és una glicoproteïna que es sintetitza normalment en el fetge embrionari, a les cèl·lules del sac vitel·l i en el budell fetal (Alpert, 1976; Mawas *et al*, 1970). Es desconeix la seva funció i el mecanisme que regula la seva producció. Clínicament s'utilitza en el diagnòstic pre-natal de malformacions i com a marcador tumoral del CHC i tumors germinals d'ovari i testicle (Alpert, 1976).

En individus sans sense evidència de malaltia neoplàstica poden observar-se concentracions mínimes d'AFP que no acostumen a superar els 10-20 ng/mL. Per altra banda, és conegut que els malalts amb hepatopatia crònica poden presentar una concentració plasmàtica d'AFP elevada (Murray-Lyon, 1983; Alpert, 1976; Ballesta i Bruguera, 1979; Lehman i Wegener, 1979; Chen i Sung, 1977; Chen *et al*, 1984). Així, entre un 30% i un 60% d'aquests malalts presenten valors

superiors a 20 ng/mL, variant el percentatge en funció del tipus de malaltia hepàtica i del seu estadi evolutiu. Això dóna lloc a que nivells poc elevats d'AFP siguin poc específics per al diagnòstic del CHC i que, malgrat fagin sospitar la seva existència, sigui necessari efectuar altres exploracions per tal de confirmar-lo. Per altra banda, la sensibilitat d'aquesta tècnica tampoc és la idònia. Així, es conegut que la concentració plasmàtica d'AFP es proporcional a la mida i estadi evolutiu del tumor (Bruix *et al*, 1989b), de tal manera que pràcticament només els malalts amb CHC avançats presenten nivells diagnòstics d'aquest marcador. De tot això es desprèn la baixa rendibilitat diagnòstica de l'AFP (Bruix *et al*, 1989b; Calvet *et al*, 1990a; Maroto *et al*, 1987), sobretot en els programes de detecció precoç, única estratègia vàlida per a millorar el pronòstic d'aquests malalts (Colombo *et al*, 1991; Escorsell *et al*, 1992; Oka *et al*, 1990).

2.4.5. Altres exploracions complementàries

2.4.5.1. Exàmens de laboratori

En els pacients amb CHC sobre fetge sa, l'anàlisi hepàtica mostra un patró de lesió ocupant d'espai, amb elevació dels nivells sèrics de fosfatasa alcalina i de gamma-glutamiltanspeptidasa, ocasionalment acompanyat d'un augment dels nivells de bilirrubina (Okuda, 1976; Murray-Lyon, 1983).

Quan el CHC afecta a pacients portadors d'una cirrosi hepàtica de qualsevol etiologia, les alteracions analítiques poden ésser molt més subtils. A les fases

inicials del seu desenvolupament, l'anàlisi acostuma a ésser indistingible de la que presenten els malalts amb hepatopatia crònica sense implantació tumoral, per la qual cosa l'examen de laboratori és poc útil per a establir la sospita diagnòstica (Maroto *et al*, 1987). Per altra banda, en tumors més evolucionats pot observar-se elevació dels nivells sèrics de fosfatasa alcalina i de gamma-glutamiltanspeptidasa, junt a un progressiu deteriorament de la funció hepàtica amb descens de la taxa de protrombina i de l'albumina plasmàtica i augment dels nivells sèrics de bilirrubina (Okuda, 1976; Murray-Lyon, 1983; Bruix i Brú, 1992). Així mateix, també s'ha descrit la presència de variants de fosfatasa alcalina (Higashino *et al*, 1975).

La inversió del quocient ASAT/ALAT s'ha considerat suggestiva de l'aparició d'un CHC. En els malalts amb hepatopatia crònica no alcohòlica, la concentració de ALAT acostuma a superar la concentració de ASAT. Contràriament, quan apareix un CHC el quocient pot invertir-se, de tal manera que un increment superior a 0.5 obliga a descartar la presència d'aquesta neoplàsia (Gómez-Moli *et al*, 1984; Shimokawa *et al*, 1985; Hay *et al*, 1989).

Per altra banda, els pacients en els que el CHC es manifesta en forma d'una hemorràgia digestiva per varices esofàgiques poden presentar un augment molt acusat de les xifres de transaminases. Això pot ésser degut a que la hipotensió secundària a l'hemorràgia ocasiona isquèmia del parènquima hepàtic no tumoral, el qual ja presentava una reducció del flux sanguini com a conseqüència d'un "fenomen de robatori" per part del tumor. Aquesta elevació dels nivells plasmàtics de ASAT i ALAT té lloc en el 33% dels malalts amb CHC, mentre que únicament

s'observa en el 2% dels malalts cirròtics sense implantació tumoral (Llach *et al*, 1988b).

2.4.5.2. Radiologia simple

La radiografia de tòrax pot portar a sospitar l'existència d'un CHC quan s'observa una elevació de l'hemidiafragma dret de més de 35 mm respecte l'esquerre (Torres *et al*, 1981). Aquesta elevació s'observà en el 20% dels malalts amb CHC, mentre que només la presentaven el 4% dels pacients cirròtics sense implantació tumoral. L'elevació de l'hemidiafragma és deguda al propi tumor, fet que passa en CHC avançats, per la qual cosa aquest signe acostuma a aparèixer en tumors simptomàtics. Per altra banda, la radiografia de tòrax és útil en el estadiatge del CHC al permetre descartar l'existència de metàstasis pulmonars. Aquestes es poden posar de manifest en forma de "solta de globus", patró micronodular o patró intersticial secundari a limfangiïtis carcinomatosa.

La radiografia d'abdomen ofereix poca informació. Habitualment evidencia l'existència d'hepatomegàlia associada o no a esplenomegàlia, i molt ocasionalment pot mostrar calcificacions en l'àrea tumoral.

2.4.5.3. Exploracions isotòpiques

Les exploracions isotòpiques constituïen, fins fa pocs anys, la tècnica principal per establir el diagnòstic de sospita del CHC. Entre elles, la més habitual era la gammagrafia amb sulfur de tecneci coloidal (^{99m}Tc). Aquesta exploració es fonamenta en la retenció del coloïde per part de les cèl·lules de Kupffer. El CHC, al no disposar d'aquest tipus de cèl·lules, es manifesta com una àrea freda (Holder i Saenger, 1975; Levin *et al*, 1974; Bruix *et al*, 1987c; Kew i Levin, 1987).

La gammagrafia hepàtica és una tècnica ràpida, segura i poc invasiva que permet detectar tumoracions d'una mida superior a 2 cm de diàmetre. El seu principal inconvenient radica en que, degut a que el CHC afecta fonamentalment a pacients afectes d'una cirrosi hepàtica, és difícil distingir els nòduls tumorals petits de les alteracions de l'arquitectura hepàtica atribuïbles a la pròpia cirrosi. Endemés, la gammagrafia no permet efectuar el diagnòstic diferencial entre les diverses lesions que poden donar lloc a una zona freda.

Aquesta falta d'especificitat s'ha intentat solucionar utilitzant altres substàncies radioactives com la ^{75}Se -metionina (Eddleston *et al*, 1971), citrat de ^{67}Ga i ^{113}In (Holder i Saenger, 1975). No obstant, cap d'aquests traçadors ha aconseguit augmentar la rendabilitat diagnòstica de les tècniques isotòpiques.

En aquest mateix sentit, també s'ha avaluat la utilitat de la gammagrafia amb substàncies d'eliminació biliar com els derivats de l'àcid iminodiacètic (Disida) marcats amb isòtops radioactius (Okuda, 1986b; Calvet *et al*, 1988; Hasegawa *et*

al, 1986; Hasegawa *et al*, 1984). Aquestes substàncies són captades exclusivament pels hepatòcits i eliminades a la via biliar. S'ha suggerit que el CHC reté el traçador degut a la falta de drenatge biliar, de tal manera que en imatges tardanes s'observaria la presència d'una imatge hipercaptant (Okuda, 1986b; Calvet *et al*, 1988; Hasegawa *et al*, 1986; Hasegawa *et al*, 1984). No obstant, únicament el 40% dels pacients portadors d'un CHC presenten cúmuls de Disida a la gammagrafia tardana. Així, aquesta exploració quedaria reservada tan sols als pacients en que no ha sigut possible demostrar l'existència del CHC per altres tècniques. Per últim, de manera ocasional es possible detectar metàstasis mitjançant la detecció de captació extrahepàtica d'aquest traçador (Cannon *et al*, 1980; Lee *et al*, 1984; Panés *et al*, 1985; Pons *et al*, 1988).

2.4.5.4. Laparoscòpia

Les indicacions d'aquesta exploració han disminuït en els darrers anys degut a l'avanç experimentat per la US. Actualment, la laparoscòpia queda restringida a aquells casos en els que es vol assegurar que el tumor afecta a un fetge sa o quan es sospita la presència de disseminació metastàtica peritoneal. Així, ocasionalment, la biòpsia hepàtica percutània no pot distingir una cirrosi hepàtica macronodular d'un fetge sa, siguent en aquests casos la visió directa de gran utilitat. Les metàstasis peritoneals són molt infreqüents, però davant una concentració elevada de proteïnes en el líquid ascític és necessari descartar la seva existència. Per últim, s'ha suggerit que aquesta tècnica podria ésser útil per a detectar la presència d'adenopaties.

2.5. Pronòstic

Fins fa pocs anys, pràcticament tots els malalts amb CHC morien abans dels 2 mesos del seu diagnòstic. Tanmateix, la mediana de supervivència de les sèries més recents oscil·la entre els 2 i 6 mesos (Garrigues *et al*, 1985; Okuda, 1986b; Okuda *et al*, 1985b; Tanabe *et al*, 1987; Lai *et al*, 1979; Wood *et al*, 1988; Primack *et al*, 1975; Attali *et al*, 1987; Chlebowski *et al*, 1984; Kew i Geddes, 1982; Nagasue *et al*, 1984; Tang, 1985b; Okuda, 1986b; Liver Cancer Study Group of Japan, 1987; Sutton *et al*, 1988; Inouye i Whelan, 1979; Lai *et al*, 1981; McBride, 1976; McDermott *et al*, 1989; Ihde *et al*, 1985). Aquesta discreta milloria del pronòstic dels malalts amb CHC no tan sols es deguda a una major eficàcia dels tractaments emprats, sinó que es deu fonamentalment a la introducció de la US, la qual permet efectuar un diagnòstic precoç de la malaltia (Eggel, 1910; Okuda, 1986a; Tang i Yang, 1985a). Així, si s'analitza la supervivència dels malalts un cop estratificats en funció de les seves manifestacions clíniques es comprova que el pronòstic d'aquesta malaltia no ha millorat substancialment, motiu pel qual el CHC simptomàtic segueix essent una de les neoplàsies amb pitjor pronòstic a curt termini.

Els malalts portadors d'un CHC menor de 3 cm constitueixen un grup que cal considerar a part. Aquests tumors són habitualment asimptomàtics i corresponen al concepte de CHC subclínic dels autors xinesos. Quan el CHC es detecta abans de que hagi aparegut simptomatologia clínica, el pronòstic a curt termini és bo, amb una supervivència a l'any del diagnòstic propera al 90% (Tanabe

et al, 1987; Ebara *et al*, 1986). No obstant, a llarg termini el pronòstic empitjora, de tal manera que la majoria de malalts han mort al cap de 5 anys (Okuda *et al*, 1985b). Així, totes les campanyes de detecció precoç de CHC van dirigides a diagnosticar els tumors en una fase asimptomàtica, per tal de poder aplicar tractaments radicals i millorar aquesta supervivència.

Per establir el pronòstic dels malalts amb CHC s'han elaborat diferents classificacions. Aquestes classificacions, alhora, són útils per a estratificar els malalts en grups homogenis, el que permetrà establir realment l'eficàcia d'un tractament o comparar els resultats obtinguts en diferents estudis.

Un dels mètodes més senzills és l'avaluació de l'estat general mitjançant el *Performance status test* (PST). Aquest sistema, molt emprat en Oncologia, permet la valoració del grau de disfunció que la neoplàsia comporta al malalt a través del simple interrogatori. Així, el PST divideix els malalts en cinc categories d'acord al grau d'incapacitat física. En el grau 0, els pacients es troben asimptomàtics i poden dur una activitat normal. Els malalts en grau 1 presenten una limitació moderada de l'activitat física i en grau 2 aquesta no supera el 50% del temps diürn. Quan s'arriba al grau 3, els malalts romanen més del 50% del dia enllitat, mentre que en estadi 4 ja no són capaços de desenrotllar cap mena d'activitat física. Les expectatives de vida dels malalts en grau 3 i 4 no acostuma a ésser superior a les 4 setmanes, i habitualment no són considerats tributaris de cap modalitat terapèutica.

Els altres sistemes proposats per a estratificar els malalts en diferents grups de risc són més complexos i varien àmpliament segons l'àrea geogràfica estudiada en funció de les característiques clíniques dels malalts. Així, Cochrane *et al.* (1977) divideixen els malalts tenint en compte factors com l'edat, la duració dels símptomes i l'existència d'una cirrosi hepàtica subjacent. En funció d'aquests, obtenen una puntuació que permet predir la seva expectativa de vida. Per altra banda, Olweny *et al.* (1980) classifica els malalts en tres estadis segons l'existència o no de pèrdua de pes, circulació col·lateral, ascites o icterícia.

Darrerament, Okuda *et al.* (1985) han revisat l'evolució de 850 malalts amb CHC diagnosticat entre 1978 i 1985, obtenint un sistema de valoració molt simple. Aquesta classificació té en compte la mida del tumor, la presència d'ascites i els nivells plasmàtics de bilirrubina i albúmina. Mitjançant aquest mètode, els pacients es classifiquen en 3 grups amb supervivència clarament diferent. Els malalts en estadi I (volum tumoral inferior al 50% del volum hepàtic, absència d'ascites, nivells plasmàtics de bilirrubina menors a 3 mg/dL i concentració plasmàtica d'albúmina superior a 30 g/L) presenten una mediana de supervivència de 9 mesos. A mesura que augmenta la mida del tumor i empitjora la funció hepàtica, la mediana de supervivència disminueix fins a 3 mesos per als malalts en estadi II (no compliment d'una o dues de les condicions) i a menys d'un mes per als del grup III (no compliment de 3 o cap de les condicions).

No obstant, cal assenyalar que mentre en els darrers anys han aparegut diversos estudis analitzant els factors predictius de supervivència en malalts amb cirrosi hepàtica compensada (Ginès *et al.*, 1987) o descompensada (Llach *et al.*,

1988a; Infant-Rivard *et al*, 1987; Gluud *et al*, 1988; Schlichting *et al*, 1983), els factors que determinen el pronòstic dels malalts afectes d'un CHC són menys coneguts. En aquest sentit, cal esmentar que la majoria d'estudis publicats fan referència tan sols a paràmetres histològics (Lai *et al*, 1979; Wood *et al*, 1988) o quirúrgics (Lee *et al*, 1988; Hsu *et al*, 1988; Kemeny *et al*, 1989). A més, molts d'ells consisteixen únicament en una anàlisi univariant (Okuda i Ohnishi, 1987; Primack *et al*, 1975; Okuda *et al*, 1985b). Els únics estudis multivariants i que inclouen un gran número de malalts i de variables són els realitzats per Attali *et al*. (1987), Chlebowski *et al*. (1984) i Calvet *et al*. (1990).

L'estudi de Calvet *et al*. (1990) fou dirigit a analitzar els factors pronòstics en una sèrie àmplia de malalts amb CHC en el nostre medi. La supervivència d'aquests malalts després del diagnòstic fou curta, amb una mediana de 3 mesos, pel que no es diferencia de la d'altres treballs previs (Lai *et al*, 1979; Wood *et al*, 1988; Primack *et al*, 1975; Okuda *et al*, 1985b; Attali *et al*, 1987; Chlebowski *et al*, 1984; Kew i Geddes, 1982; Nagasue *et al*, 1984; Okuda *et al*, 1984; Liver Cancer Study Group, 1987; Sutton *et al*, 1988; Inouye i Whelan, 1979; Lai *et al*, 1979; McBride, 1976; Garrigues *et al*, 1985; McDermott *et al*, 1989; Ihde *et al*, 1985).

L'anàlisi multivariant efectuat en aquest estudi seleccionà nou variables amb significació pronòstica independent, les quals es recullen en la Taula 1 junt al seu coeficient de regressió. Tres d'elles (mida del tumor, presència de metàstasis o síndrome tòxica) es relacionen amb l'estadi evolutiu del tumor, mentre que les altres sis fan referència a la gravetat de la malaltia de base (presència d'ascites,

nivells plasmàtics de gamma-glutamiltanspeptidasa (GGT), bilirrubina, BUN i sodi) o a les característiques del malalt (edat). Contràriament, algunes variables amb significació pronòstica en altres estudis com el grau de diferenciació cel·lular (Primack *et al*, 1975; McDermott *et al*, 1989), el tipus de malaltia de base (Sutton *et al*, 1988; Ihde *et al*, 1985), la concentració plasmàtica d'alfa-fetoproteïna (Nomura *et al*, 1989) i la presència d'encefalopatia hepàtica (Attali *et al*, 1987) no foren seleccionades, probablement degut a diferències en el disseny de l'estudi.

Com a la majoria de neoplàsies, la mida del tumor i la presència de metàstasis constitueixen factors pronòstics independents. Sorprenentment, la majoria d'autors no tenen en compte la mida tumoral (Lai *et al*, 1979; Attali *et al*, 1987; Chlebowski *et al*, 1984; Inouye i Whelan, 1979), essent referida tan sols en sèries quirúrgiques (Lee *et al*, 1988; Hsu *et al*, 1988; Kemeny *et al*, 1989). A la classificació proposada per Okuda *et al*. (1984), la mida del tumor és introduïda com a percentatge respecte al volum total del fetge i representa un dels quatre paràmetres amb major influència sobre el pronòstic, de manera similar al que succeeix en l'estudi de Calvet *et al*. (1990).

Una altra aportació d'aquest estudi és el poder predictiu de la presència de síndrome tòxica. Aquest terme descriu un empitjorament de l'estat general del pacient (Garrigues *et al*, 1985) i es defineix com l'aparició de pèrdua de pes superior al 10% del pes basal premòrbid, astènia i anorèxia. Probablement, aquest paràmetre reflecteix un estadi evolutiu avançat, de manera similar a com ho fa el PST (Miller *et al*, 1981), el qual també posseeix valor predictiu en altres estudis (Ihde *et al*, 1985; Primack *et al*, 1975).

Donat que la majoria de CHC afecten a pacients portadors d'una cirrosi hepàtica (Calvet *et al*, 1990b), no resulta sorprenent que aquestes dues malalties comparteixin molts factors pronòstics. La presència d'ascites, l'augment dels nivells de bilirrubina i l'empitjorament de la funció renal (reflectida pel BUN i el sodi plasmàtic) són reconeguts factors pronòstic tant a la cirrosi hepàtica compensada com descompensada (Ginès *et al*, 1987; Llach *et al*, 1988a; Infant-Rivard *et al*, 1987; Schlichting *et al*, 1983). Aquests mateixos paràmetres presenten valor pronòstic en relació al CHC, probablement indicant l'efecte deleteri del tumor sobre la funció hepàtica. La importància de la bilirrubina coincideix amb els resultats obtinguts per Primack *et al*. (1975), Attali *et al*. (1987) i Chlebowski *et al*. (1984). El fet que els dos darrers estudis utilitzin un model multivariant reforça el valor pronòstic de la bilirrubina. A més, la concentració sèrica de bilirrubina també és un dels quatre paràmetres de la classificació de Okuda *et al* (1984). Contràriament, existeixen discrepàncies sobre la importància de la concentració d'albumina, la presència d'ascites o encefalopatia. En aquest sentit, l'ascites, malgrat estar inclosa en la classificació pronòstica d'Okuda, no fou seleccionada en les anàlisis multivariants prèvies (Attali *et al*, 1975; Chlebowski *et al*, 1984). L'estudi de Calvet *et al*. (1990) confirma que la supervivència es correlaciona amb la presència d'ascites però no amb la concentració plasmàtica d'albumina. Per altra banda, la presència d'encefalopatia a l'ingrés no fou seleccionada en aquest estudi, mentre que per Attali *et al*. (1975) representa la millor variable per a predir la supervivència a 60 dies.

El valor pronòstic de la GGT es pot explicar per la combinació de dos aspectes. L'augment d'aquest enzim és molt inespecífic i pot ésser degut tant a

l'augment de l'isoenzim específic del CHC (Sawabu i Hattori, 1987) com a colestasi secundària al tumor. En aquest sentit, s'ha observat que la fosfatasa alcalina, un altre enzim que reflecteix colestasi, és un factor predictiu independent de supervivència, no tan sols en pacients amb CHC sinó també en pacients amb cirrosi hepàtica compensada (Ginès *et al*, 1987). De fet, tant la GGT com la fosfatasa alcalina van ésser trobades com a variables amb significat pronòstic a l'anàlisi univariant, encara que la fosfatasa alcalina va perdre la seva significació al multivariant.

La darrera variable amb implicació pronòstica a l'estudi de Calvet *et al*. (1990) fou l'edat. De manera similar a molts altres estudis, es confirma que una edat més avançada s'associa a una menor supervivència (Wood *et al*, 1988; Chlebowski *et al*, 1984).

El fet que el tractament no fos seleccionat com a factor predictiu mereix un comentari a part. De fet, l'únic subgrup de malalts amb CHC que presenta una supervivència significativament diferent a la resta és el dels individus sotmesos a resecció quirúrgica. No obstant, la baixa taxa de reseabilitat (6%) fa que sigui difícil trobar diferències entre el malalts tractats i els que no ho foren. A més, la injecció intratumoral d'alcohol etílic, un altre tractament potencialment radical (Castells *et al*, 1993), no fou introduïda fins més tard, per la qual cosa la majoria de malalts tractats en aquesta sèrie ho foren amb quimioteràpia.

Un aspecte especialment important d'aquests estudis és que les variables amb valor pronòstic independent permeten calcular el risc relatiu de mort (RRD) de cada malalt, d'acord a l'equació:

$$\lambda_i(t)/\lambda_0(t) = \exp (\beta_1 \times x_{1i} + \dots + \beta_p \times x_{pi})$$

on $\lambda_i(t)$ és la taxa de risc de supervivència per un individu concret a un temps t , $\lambda_0(t)$ és el risc calculat amb el promig dels valors de la variable en el model, β_1 i β_p són els coeficients de regressió de les variables, i x_{1i} i x_{pi} són els valors de les variables per a un individu concret. Aquest tipus d'estimació ha sigut utilitzat en diversos estudis que avaluen la significació pronòstica de determinades variables (Markus *et al*, 1989; Ginès *et al*, 1987; Neuberger *et al*, 1986a; Keiding *et al*, 1990). A l'estudi de Calvet *et al* (1990), el RRD per a cada individu s'obté a partir de la següent equació:

$$\begin{aligned} \text{RRD} = & \exp (\text{edat} \times 0.03 + \text{ascites} \times 0.8281 + \text{BUN} \times 0.0137 + \text{sodi} \times (-0.0538) \\ & + \text{GGT} \times 0.0019 + \text{bilirrubina} \times 0.0734 + \text{mida tumoral} \times 0.33 + \text{síndrome tòxica} \\ & \times 0.4965 + \text{metàstasi} \times 0.55) \end{aligned}$$

on l'ascites, síndrome tòxica i metàstasi foren introduïdes com a variables dicotòmiques (0 = absència, 1 = presència), la mida tumoral com a variable semiquantitativa (1 = uninodular < 5 cm, 2 = uninodular > 5 cm, 3 = multinodular, 4 = difús), i la resta com a variables contínues. El valor del RRD va permetre dividir la sèrie global en tres grups amb supervivències esperades significativament diferents.

La utilització d'aquest tipus d'estimació matemàtica pot facilitar el disseny i l'avaluació d'estudis controlats dirigits a establir l'eficàcia dels diferents tractaments del CHC.



2.6. Tractament

El desenvolupament de tècniques d'imatge poc invasives i amb una elevada rendibilitat diagnòstica ha permès el diagnòstic del CHC en fases progressivament més primerenques, augmentant de manera simultània les possibilitats de realitzar un tractament amb finalitat radical. Malgrat això, a l'actualitat el percentatge de malalts que poden beneficiar-se d'alguna d'aquestes modalitats terapèutiques radicals, especialment la resecció quirúrgica, el trasplantament hepàtic o la injecció intratumoral d'alcohol etílic, resta lluny del que seria desitjable (Castells *et al*, 1993). En aquest sentit, cal incrementar i millorar els plans de diagnòstic precoç, única estratègia vàlida per a modificar el pronòstic dels malalts portadors d'un CHC i, en definitiva, canviar la història natural d'aquesta malaltia (Okuda, 1986b).

A continuació s'exposen les alternatives terapèutiques amb una major aplicabilitat clínica, comentant breument aquelles tècniques més sofisticades que tan sols es poden dur a terme en centres oncològics dedicats a la investigació en el tractament del càncer. A l'analitzar la possible repercussió del tractament sobre la supervivència cal recordar que el pronòstic dels pacients amb CHC depèn tant de l'estadi evolutiu del tumor en el moment del diagnòstic com de l'estat funcional de l'hepatopatia de base sobre la que s'estableix el tumor (Okuda *et al*, 1985b; Calvet *et al*, 1990b).

2.6.1. Tractament quirúrgic

2.6.1.1. Resecció hepàtica

A l'actualitat, la resecció quirúrgica continua siguent considerada com la modalitat terapèutica que aconseguix millors resultats en el tractament del CHC. En general, la majoria de grups coincideixen en considerar tributaris de resecció quirúrgica els pacients amb funció hepàtica molt ben conservada que presenten tumors únics de diàmetre inferior a 5 cm (Iwatsuki *et al*, 1983; Malt, 1985; Tang, 1985a; Wu *et al*, 1987; Takayama i Makuuchi, 1992; Fuster *et al*, 1992). Com s'ha assenyalat, malgrat la implantació de programes de detecció precoç, tan sols un 15-20% dels casos presenten aquestes característiques. En aquest sentit, cal recordar que l'estadi evolutiu del tumor s'estableix mitjançant US, TC i arteriografia, mentre que la capacitat funcional hepàtica s'estima a través de les determinacions analítiques habituals i, opcionalment, del metabolisme del verd d'indocianina (Takayama i Makuuchi, 1992).

Un avenç tecnològic que ha permès millorar de manera significativa els resultats de la cirurgia del CHC ha sigut la introducció de la US peroperatòria. Aquesta tècnica permet la detecció de nòduls neoplàstics o preneoplàstics no identificats prèviament i que, de no ésser resecats, donarien lloc a una recidiva tumoral durant el seguiment. A més, la US peroperatòria permet efectuar resecions anatòmiques, les quals comporten una menor pèrdua de parènquima hepàtic no tumoral i, consegüentment, una disminució de la morbiditat i mortalitat postquirúrgica (Makuuchi *et al*, 1987a).

Tots els estudis no controlats dirigits a comparar la supervivència dels malalts operats amb la de controls no sotmesos a tractament han demostrat que la resecció quirúrgica millora el pronòstic dels pacients portadors d'un CHC, sempre i quan només s'inclouin aquells amb funció hepàtica conservada (Okuda *et al*, 1985b; Takayama i Makuuchi, 1992; Fuster *et al*, 1992; Bruix *et al*, 1992b). En aquest sentit, els resultats obtinguts en sèries extenses de Japó i Xina indiquen que la supervivència a 3 i 5 anys dels malalts intervinguts es troba al voltant del 50% i 30%, respectivament. Si s'analitzen únicament els tumors solitaris menors de 5 cm, la supervivència als 5 anys pot superar el 50% (Takayama i Makuuchi, 1992; Fuster *et al*, 1992). Per últim, si es tracta de malalts portadors d'un CHC fibrolamel·lar, variant de creixement lent, baixa invasivitat i de predomini en dones joves amb fetge sa, aquestes dades poden, fins i tot, incrementar-se (Berman *et al*, 1988; Hodgson, 1987). Per últim, cal assenyalar que els resultats obtinguts per autors occidentals demostren unes taxes de supervivència més baixes, probablement degut a que tracten pacients en estadis evolutius més avançats (Kemeny *et al*, 1989).

Un aspecte que cal destacar és que, malgrat limitar la resecció quirúrgica a tumors únics menors de 5 cm i d'efectuar reseccions anatòmiques, la taxa de recidiva de la malaltia durant el seguiment oscil·la al voltant del 50% (Takayama i Makuuchi, 1992; Fuster *et al*, 1992; Bruix *et al*, 1992b). La major part de les recidives probablement corresponen a disseminació neoplàstica prèvia a la resecció, havent-se demostrat que els factors significativament associats a una major taxa de recidiva són la major mida del tumor, la manca d'encapsulació de la lesió, l'absència d'un marge de resecció superior a 1 cm i la presència d'invasió vascular

(Hsu *et al*, 1988; Shirabe *et al*, 1991; Nagasue *et al*, 1985). No obstant, un percentatge desconegut de suposades recidives tumorals poden correspondre realment a una segona neoplàsia. En aquest sentit, és conegut que nòduls benignes catalogats per examen anatomopatològic d'hiperplàsia adenomatosa poden transformar-se durant el seguiment en un CHC, motiu pel qual a l'actualitat es considera aquesta lesió com preneoplàstica (Takayama *et al*, 1990). A més, en pacients amb tumors multinodulars s'ha comprovat que en realitat els diferents nòduls corresponien a CHC sincrònics originats en diferents clones cel·lulars (Sakamoto *et al*, 1989; Chen *et al*, 1989). Aquest possible origen policlonal del CHC ha portat a que alguns autors proposin el trasplantament hepàtic com el tractament d'elecció. D'aquesta manera no tan sols s'eradicaria el tumor sinó que també es resoldria la malaltia hepàtica de base, amb la conseqüent desaparició del seu potencial de malignització al facilitar l'aparició de lesions múltiples sincròniques o no.

2.6.1.2. Trasplantament hepàtic

El trasplantament hepàtic constitueix una opció terapèutica acceptada per als pacients amb malalties hepàtiques amb mal pronòstic a curt termini i, per tant, el CHC podria ésser-ne una de les seves indicacions. No obstant, l'anàlisi de les dades referides en les sèries més extenses indiquen que, malgrat la supervivència inicial pot ésser similar a la dels malalts sense CHC, la supervivència a llarg termini es veu condicionada per una elevada taxa de recidiva tumoral (Yokahama *et al*, 1990; Ringe *et al*, 1989; O'Grady *et al*, 1988; Penn, 1991), el que qüestiona la

utilitat de sotmetre als malalts amb CHC a un procediment tan agressiu i costós. Es per aquest motiu que la majoria de grups han restringit la indicació del trasplantament hepàtic a aquells malalts amb tumors diagnosticats en fases molt inicials del seu desenvolupament, que pràcticament correspondrien als anomenats incidentals, amb el que s'aconseguiria una supervivència similar a la dels malalts sense aquesta neoplàsia (Yokohama *et al*, 1990). En aquest sentit, el grup de Pittsburg ha posat de manifest que els paràmetres que s'associen a una major taxa de recidiva són la mida tumoral superior a 5 cm i la presència de múltiples nòduls o d'invasió vascular (Yokohama *et al*, 1990).

Basant-se en les dades assenyalades, la majoria de centres inclouen en protocol de trasplantament hepàtic als pacients amb tumor únic menor de 5 cm no susceptible de resecció quirúrgica degut al deteriorament de la funció hepàtica o a dificultats tècniques. En aquest sentit, si es tracta d'un pacient cirròtic amb una funció hepàtica excel·lent que permet la resecció quirúrgica amb mínima morbi-mortalitat hauria d'indicar-se aquest tractament. Si durant el seguiment es constata una davallada de la funció hepàtica sense evidència de recidiva tumoral, caldrà plantejar-se en aquell moment la realització d'un trasplantament hepàtic. Contràriament, si s'observa recidiva de la malaltia neoplàstica, aquesta probablement s'haurà produït amb anterioritat a la intervenció i, lògicament, també hauria tingut lloc en el cas d'haver-se practicat un trasplantament.

Per últim, cal assenyalar que amb les dades de que es disposa, no es pot establir de manera inequívoca quina és l'estratègia terapèutica més adequada davant un malalt amb cirrosi hepàtica compensada a qui se li descobreix la

presència d'un CHC. La resposta a aquesta qüestió passa obligatòriament per la realització d'estudis multicèntrics incloent un elevat número de malalts i amb una estratificació homogènia, tant pel que fa al grau de deteriorament de la funció hepàtica com a l'estadi evolutiu del tumor.

2.6.1.3. Lligadura de l'artèria hepàtica

La irrigació del CHC depèn fonamentalment de l'artèria hepàtica. Per tant, l'obstrucció arterial, ja sigui a través de la lligadura quirúrgica o de l'embolització arterial, comportarà una necrosi tumoral d'intensitat variable. Com que ambdós procediments aconseguen efectes similars, però la lligadura arterial requereix una intervenció quirúrgica gravada amb una notable morbi-mortalitat, aquesta opció es troba pràcticament abandonada (Nilson *et al*, 1967; Balasegaram, 1972; Fortner *et al*, 1973).

2.6.1.4. Crioteràpia i laserteràpia

Aquestes dues opcions terapèutiques es troben encara en fase d'experimentació i no es estan incorporades a la pràctica clínica diària (Zhou *et al*, 1985; Yu, 1985).

2.6.2. Tractament mèdic

Com s'ha assenyalat anteriorment, malgrat la introducció dels programes de detecció precoç de CHC, tan sols una petita proporció de malalts es podran beneficiar de tractament amb finalitat curativa. Així, la majoria de malalts tan sols podran optar a tractament mèdic, la utilitat del qual es discuteix a continuació. En aquest sentit, cal tenir en compte que existeixen pocs estudis controlats i que el mètode utilitzat per estratificar els malalts és marcadament heterogeni, de tal manera que sovint no es tenen en compte paràmetres de gran importància com la mida, l'estadi evolutiu del tumor i l'existència de deteriorament de l'estat general (Cochrane *et al*, 1977; Primack *et al*, 1975; Okuda *et al*, 1985b; Calvet *et al*, 1990b; Sutton *et al*, 1988). Aquests fets poden impedir la comparació d'estudis efectuats per diferents grups i explicar les possibles discrepàncies.

2.6.2.1. Quimioteràpia

En el tractament del CHC s'han assajat múltiples agents quimioteràpics, ja sigui de manera aïllada o en combinació (Cady *et al*, 1985; Friedman, 1983; Murray-Lyon, 1983; Nerenstone *et al*, 1988). No obstant, amb la majoria d'ells no s'ha constatat cap activitat significativa sobre el tumor. L'adriamicina i el fluorouracil han sigut els fàrmacs més utilitzats, encara que s'ha demostrat que aquest darrer és pràcticament ineficaç (Nerenstone *et al*, 1988). Contràriament, l'adriamicina, i més recentment el cisplatí i el mitoxantrone, han demostrat certa activitat terapèutica. Així, el primer treball en el que s'utilitzà adriamicina va informar d'una

resposta favorable en tots els casos tractats (Olweny *et al*, 1980). No obstant, aquest resultat no foren posteriorment reproduïts, i a l'actualitat s'accepta que l'índex de resposta a l'adriamicina oscil·la entre el 10 i el 40% (Cady *et al*, 1985; Friedman, 1983; Murray-Lyon, 1983; Nerenstone *et al*, 1988; Olweny *et al*, 1975; Olweny *et al*, 1980; Falkson *et al*, 1978; Johnson *et al*, 1978; Johnson *et al*, 1986; Johnson *et al*, 1990; Sciarrino *et al*, 1985; Bruguera *et al*, 1983), seguint la duració de la resposta molt curta, habitualment poques setmanes. A tot això s'hi afegeix l'aparició d'efectes secundaris greus, principalment mielosupressió, toxicitat cardíaca, mucositis, símptomes gastrointestinals i alopecía (Johnson *et al*, 1986; Sciarrino *et al*, 1985). La baixa efectivitat de l'adriamicina es deguda, no tan sols a la moderada activitat del fàrmac sinó també a la necessitat d'ajustar la seva dosificació segons els nivells plasmàtics de bilirrubina (Johnson *et al*, 1986). Així, a l'analitzar els resultats d'acord a la dosi administrada, s'observa que la resposta en els malalts sense icterícia és del 46%, mentre que en els que es redueix la dosi degut a la hiperbilirrubinèmia la resposta és inferior al 10% (Johnson *et al*, 1986). Per tal d'augmentar la seva eficàcia s'ha avaluat la combinació d'adriamicina amb altres agents i, més recentment, l'administració selectiva a través de l'artèria hepàtica (Nerenstone *et al*, 1988). Això pot realitzar-se mitjançant l'administració en *bolus* a través d'un catèter percutani (Bern *et al*, 1978) o en infusió contínua a través d'un catèter inserit quirúrgicament a l'artèria hepàtica (Fortner *et al*, 1973; Albanmo *et al*, 1984). Aquests esquemes permeten un major aport de fàrmac a nivell del tumor i, potencialment, una reducció de la concentració sistèmica, la qual cosa podria disminuir els efectes indesitjables. Així mateix, la mescla d'adriamicina amb lipiodol, un medi de contrast que es retingut selectivament pel tumor després de la seva administració a través de l'artèria hepàtica, podria augmentar les

esmentades avantatges (Takayasu *et al*, 1987; Kanematsu *et al*, 1989). No obstant, l'extracció hepàtica de l'adriamicina és baixa (Ensminger i Gyves, 1983; Ballet *et al*, 1984), i més encara en els malalts amb hepatopatia crònica, la qual cosa comporta un menor efecte de primer pas després de l'administració arterial. Es per això que al comparar l'administració intravenosa d'adriamicina amb la intraarterial (amb o sense lipiodol) no s'observen diferències en les corbes de concentració plasmàtica (Lee *et al*, 1980; Johnson *et al*, 1990). Malgrat s'ha demostrat que la concentració d'adriamicina a l'interior del tumor augmenta quan s'associa al lipiodol i que la resposta del tumor al tractament es correlaciona amb el grau de dipòsit de lipiodol en l'àrea tumoral (Kanematsu *et al*, 1989), un estudi recent ha posat de manifest que l'eficàcia, o ineficàcia, de l'administració intraarterial de lipiodol-adriamicina és igual a l'aconseguida amb adriamicina intravenosa (Kalayci *et al*, 1990). Per últim, existeixen resultats controvertits en relació al possible efecte beneficiós de l'adriamicina sobre la supervivència (Bruguera *et al*, 1983; Kalayci *et al*, 1990; Lai *et al*, 1988). Tan sols a l'estudi aleatoritzat de Lai *et al*. (1988), la mitjana de supervivència dels pacients sotmesos a tractament fou lleugerament superior a la dels casos no tractats (10 setmanes vs 7 setmanes), però l'elevada incidència de complicacions greus indica que l'adriamicina es troba lluny de representar el tractament idoni per al CHC avançat. Altres fàrmacs del grup de l'adriamicina com l'epirubicina, tenen una utilitat similar (Epirubicin Study Group for Hepatocellular Carcinoma, 1987).

Al combinar l'adriamicina amb altres agents, el percentatge d'èxits terapèutics i la supervivència dels pacients no es modifica (Nerenstone *et al*, 1988), mentre que augmenten els efectes indesitjables secundaris al tractament.

Els primers estudis en els que s'utilitzà mitoxantrone suggerien que aquest fàrmac podria ésser útil en el tractament del CHC, ja que el 30% dels malalts tractats presentaven una resposta positiva que podia persistir durant varis mesos (Shenkenberg i Von Hoff, 1986; Dunk *et al*, 1985). Així mateix, la incidència i gravetat dels efectes secundaris era reduïda (Dunk *et al*, 1985). No obstant, estudis posteriors que incloïen un número elevat de casos no aconseguiren reproduir aquests resultats (Falkson *et al*, 1985; Falkson *et al*, 1987; Yoshida *et al*, 1988; Lai *et al*, 1989). L'índex de resposta al mitoxantrone és inferior al 10% (Bruix *et al*, 1987a), i únicament pot augmentar fins al 25% quan s'administra selectivament en l'artèria hepàtica (Shepherd *et al*, 1987). Finalment, la baixa incidència d'efectes indesitjables tampoc s'ha confirmat.

Els resultats obtinguts amb cisplatí també són contradictoris. Onohara *et al* (1988) informaren que aquest fàrmac induïa una reducció de la mida del tumor en el 50% dels casos. No obstant, aquests resultats tampoc han sigut reproduïts per altres grups (Falkson *et al*, 1978; Melia *et al*, 1981; Ravry *et al*, 1986), encara que en un estudi dirigit a avaluar l'administració arterial de lipiodol-cisplatí demostrà una resposta parcial en el 46% dels casos (Shibata *et al*, 1989).

Malgrat aquestes dades tan decebedores sobre la utilitat de la quimioteràpia, cal remarcar que existeixen pacients que presenten una excel·lent resposta al tractament, encara que en el moment actual aquesta és totalment imprevisible. En aquest sentit, els esforços han d'anar dirigits no tan sols a millorar l'eficàcia de la quimioteràpia, desenrotllant nous fàrmacs o modalitats terapèutiques, sinó també a l'obtenció de paràmetres que permetin identificar aquells pacients en els que es

pot aconseguir una resposta favorable al tractament i/o mantenir-la durant llargs períodes de temps.

2.6.2.2. Injecció intratumoral d'alcohol etílic

La injecció intratumoral d'alcohol etílic (IIAE) és una modalitat terapèutica introduïda recentment i que pot ésser útil en pacients amb tumors uninodulars de mida petita (Livraghi *et al*, 1986b; Livraghi *et al*, 1988; Ebara *et al*, 1990; Vilana *et al*, 1992; Sheu *et al*, 1987a; Sheu *et al*, 1987; Brú *et al*, 1988; Shiina *et al*, 1990a; Shiina *et al*, 1990b; Castells *et al*, 1993). Per a efectuar aquest procediment és necessària la punció del tumor sota control ecogràfic, emprant el mateix equip que s'utilitza per a la punció aspirativa amb agulla fina amb finalitat diagnòstica (Livraghi *et al*, 1988; Ebara *et al*, 1990; Shiina *et al*, 1990a; Shiina *et al*, 1990b). La injecció intratumoral d'alcohol absolut estèril mitjançant una agulla de 22G provoca deshidratació cel·lular i necrosi coagulativa del teixit tumoral, juntament a l'oclusió trombòtica dels vasos intratumorals. Després d'injeccions repetides en dies separats cal esperar la necrosi pràcticament total del CHC. Aquest procediment és ben tolerat, requereix la col·laboració del pacient i està contraindicat en presència d'ascites a tensió i alteracions greus de la coagulació (taxa de protrombina inferior al 30% i/o plaquetopènia inferior a 30000/ μ L). Menys del 10% dels malalts refereixen dolor abdominal durant el tractament, probablement en relació al reflux d'alcohol al peritoni a través del trajecte de l'agulla i/o petites hemorràgies secundàries a la punció del tumor (Livraghi *et al*, 1986b; Livraghi *et al*, 1988; Ebara *et al*, 1986; Vilana *et al*, 1992; Sheu *et al*, 1987a; Sheu *et al*,

1987b; Shiina *et al*, 1990a). Per evitar el reflux d'etanol, cal mantenir l'agulla en la seva posició durant alguns minuts després de la injecció. Així mateix, alguns pacients presenten febre durant les hores successives a les primeres sessions de tractament, mentre que són molt rares altres complicacions com la trombosi de la vena porta, hemoperitoni, lesió de la via biliar o intoxicació alcohòlica (Livraghi *et al*, 1986b; Livraghi *et al*, 1988; Ebara *et al*, 1986; Vilana *et al*, 1992; Sheu *et al*, 1987a; Sheu *et al*, 1987b; Shiina *et al*, 1990a). Excepcionalment, s'ha descrit disseminació tumoral secundària a la punció repetida del CHC (Cedrone *et al*, 1992; Goletti *et al*, 1992).

La quantitat d'etanol que s'ha d'injectar depèn de la tolerància del pacient, la consistència del tumor, la distribució de l'alcohol a l'interior del nòdul i, fonamentalment, del seu diàmetre (Shiina *et al*, 1990a). La quantitat injectada a cada sessió oscil·la entre 1 i 4 mL, i el número de sessions necessàries per al tractament complet de la lesió és variable. En aquest sentit, el volum d'etanol que es calcula per a un CHC de 3 cm és de 30 mL, encara que alguns autors han injectat quantitats superiors, fins a un màxim de 261 mL per a un tumor de 3.5 cm (Sheu *et al*, 1987a), el que podria indicar que una part de l'alcohol s'escapa a través de les venes hepàtiques o portals. La eficàcia de la IIAE s'avalua mitjançant diverses tècniques. La biòpsia del nòdul tractat revela habitualment teixit necròtic, encara que aquesta tècnica pot estar gravada amb un gran percentatge de fals negatius. Així, l'existència d'un focus tumoral residual s'objectiva millor mitjançant TC dinàmica o arteriografia. En aquest sentit, la nul·la captació de contrast en el nòdul tractat seria indicativa de necrosi completa del tumor amb absència de cèl·lules malignes viables.

L'eficàcia de la IIAE està estretament relacionada amb la mida del tumor (Vilana *et al*, 1992; Castells *et al*, 1993). En CHC més grans de 3 cm és molt difícil eliminar totes les cèl·lules tumorals, havent-se observat en algun cas que ha requerit resecció quirúrgica posteriorment, la persistència de níus de cèl·lules tumorals viables. Contràriament, en tumors menors de 3 cm la IIAE és summament eficaç. Així, en més del 90% dels CHC d'aquesta mida s'aconsegueix la seva necrosi i alguns d'ells poden arribar, fins i tot, a desaparèixer definitivament (Sheu *et al*, 1987a). No obstant, de manera ocasional algun tumor menor de 2 cm pot presentar cèl·lules tumorals malignes després d'un tractament adequat (Sheu *et al*, 1987b), la qual cosa probablement reflecteix una distribució heterogènia de l'etanol a l'interior del tumor (Shiina *et al*, 1990b). Per a facilitar el seguiment dels nòduls tractats que han desaparegut, alguns autors implanten un fragment metàl·lic (Sheu *et al*, 1987a), gelatina (Shiina *et al*, 1990b) o lipiodol a l'interior del tumor. Degut a que el seguiment de la majoria de sèries publicades és curt, la taxa de recurrència no està ben establerta, encara que pot ésser superior al 30% al cap de dos anys (Livraghi *et al*, 1988; Castells *et al*, 1993).

En relació a la supervivència, els resultats tampoc són concloents, ja que no existeixen estudis controlats que comparin la IIAE amb tractament simptomàtic o cirurgia. En el Japó, les corbes de supervivència de malalts amb CHC tractats amb IIAE són excel·lents, siguent la probabilitat al primer, tercer i cinquè any superior al 90%, 60% i 40%, respectivament (Ebara *et al*, 1986; Shiina *et al*, 1990b). Aquests resultats són similars als obtinguts amb la resecció quirúrgica, la qual cosa permet discutir si la IIAE ha d'ésser considerada la primera alternativa terapèutica en el CHC (Castells *et al*, 1993). En aquest sentit, mentre la IIAE és ben tolerada

i té una mortalitat associada pràcticament nul·la (Livraghi *et al*, 1986b; Livraghi *et al*, 1988; Ebara *et al*, 1986; Vilana *et al*, 1992; Sheu *et al*, 1987a; Sheu *et al*, 1987b; Shiina *et al*, 1990b; Castells *et al*, 1993), la cirurgia comporta una mortalitat postoperatòria no despreciable. Tanmateix, la IIAE actua tan sols sobre el tumor principal, sense poder eliminar metàstasis intrahepàtiques no reconegudes, les quals només poden ésser detectades mitjançant US peroperatòria (Makuuchi *et al*, 1987a). Contràriament, el tractament quirúrgic permet la resecció del tumor principal i dels nòduls satèl·lits.

Alguns grups han assajat la injecció d'altres agents com OK-432 (Huang *et al*, 1990), interleucina (Gandolfi *et al*, 1989) i quimioteràpics (Livraghi *et al*, 1986a). No obstant, l'eficàcia és inferior a la de l'etanol i, pel moment, no es recomana la seva utilització en la pràctica clínica diària.

2.6.2.3. Radioteràpia

La radioteràpia externa és un tractament clàssic en Oncologia. Tanmateix, els efectes indesitjables de la irradiació, principalment l'hepatitis actívnica, limiten l'ús de dosis superiors a 3000 rads, les quals posseeixen una reduïda activitat terapèutica (Philipps i Murikami, 1960; El-Domeiri *et al*, 1971; Murray-Lyon, 1983; Nerenstone *et al*, 1988). Això va justificar l'abandonament d'aquesta opció i que fins fa pocs anys només s'apliqués associada a quimioteràpia (Cady *et al*, 1985; Nerenstone *et al*, 1988). A l'actualitat, l'existència de nous equips que permeten una irradiació més selectiva ha comportat la reavaluació d'aquest tractament (El-

Domieiri *et al*, 1971; Stillwagon *et al*, 1989). Una dosi total de 3000-5000 rads permet una reducció de la mida tumoral en el 90% dels pacients amb tumors menors de 5 cm. En el 55% dels casos, el tumor es redueix a menys del 50% de la mida inicial (El-Domeiri *et al*, 1971). En el tumors més grans de 5 cm, els resultats no són tan espectaculars. En aquests, la reducció a la meitat de la mida inicial també s'aconsegueix en més del 50% dels casos, encara que la progressió tumoral i les metàstasis apareixen precoçment (Stillwagon *et al*, 1989). La tolerància a la irradiació selectiva es considera acceptable. La majoria de pacients, especialment aquells amb grans àrees tumorals, presenten anorèxia, febre i malestar general. Altres efectes indesitjables menys freqüents són dolor abdominal, úlcera gastrointestinal i leucopènia (Stillwagon *et al*, 1989). No obstant, aquests resultats tan esperançadors obtinguts al Japó han d'ésser confirmats per altres grups abans de generalitzar l'ús de la radioteràpia externa.

La radioteràpia interna es va desenvolupar per evitar els efectes indesitjables de l'externa sense perdre la seva potencial eficàcia, a través d'una actuació més selectiva amb augment de la dosi total. La tècnica més senzilla consisteix en aplicar directament el material radioactiu a l'interior del tumor, ja sigui per via percutània sota control US (Dritschilo *et al*, 1986) o per injecció a través de l'artèria hepàtica de ^{131}I lligat a lipiodol o microsferes que contenen itri-90, un emissor pur de radiacions beta (Kobayashi *et al*, 1986; Madsen *et al*, 1988; Bretagne *et al*, 1988; Houle *et al*, 1989; Burton *et al*, 1989; Grady, 1979). L'administració intraarterial de lipiodol- ^{131}I és ben tolerada però la seva eficàcia és reduïda malgrat l'alta irradiació del tumor (Houle *et al*, 1989). Un mètode més sofisticat consisteix en la utilització d'anticossos contra algun component tumoral o peritumoral (Tang *et al*,

1990; Order *et al*, 1985; Sitzmann *et al*, 1987). La unió de ^{131}I a anticossos antiferritina i anti- α_1 -fetoproteïna permet la irradiació selectiva del CHC, encara que la seva aplicabilitat i eficàcia no estan ben establertes. Així, es conegut que, a més dels efectes indesitjables que comporta, l'administració repetida d'aquests anticossos indueix la formació d'anti-anticossos, el que obliga a canviar periòdicament la procedència dels mateixos.

2.6.2.4. Hormonoteràpia

El CHC és considerat un tumor hormono-dependent (Carr i Van Thiel, 1990). L'anàlisi de mostres procedents de la resecció quirúrgica ha demostrat la presència en concentracions variables de receptors estrogènics i androgènics a l'interior del tumor (Ohnishi *et al*, 1986; Nagasue *et al*, 1985; Nagasue *et al*, 1986; Kohigashi *et al*, 1987; Bannister *et al*, 1988; Boix *et al*, 1993). Aquest fet ha comportat la utilització de diversos agents antiestrogènics i antiandrogènics amb resultats no concloents, probablement degut a diferències en les característiques basals dels pacients inclosos en els estudis. En aquest sentit, el tractament antiandrogènic mai ha demostrat posseir una gran eficàcia (Guechot *et al*, 1989; Gupta i Korula, 1988; Forbes *et al*, 1987). Contràriament, en els darrers anys han aparegut dos estudis que demostren que l'administració de tamoxifèn, un antagonista estrogènic, augmenta la supervivència dels pacients amb CHC irreseccable (Farinati *et al*, 1990; Martínez-Cerezo *et al*, 1991). No obstant, cap malalt tractat va presentar una resposta positiva, per la qual cosa es desconeix el mecanisme responsable de l'efecte sobre la supervivència.

2.6.2.5. Immunoteràpia

Entre els diversos fàrmacs immunomoduladors que s'han assajat en el tractament del CHC avançat, l'interferó és el més ben caracteritzat (Nair *et al*, 1985; Sachs *et al*, 1985; The Gastrointestinal Tumor Study Group, 1990; Lai *et al*, 1993). Les propietats immunomoduladores i antiproliferatives d'aquest fàrmac li confereixen una gran capacitat antitumoral. No obstant, la repercussió d'aquest fet sobre la supervivència del pacients tractats és discutible. Mentre alguns autors demostren que la seva administració pot millorar el pronòstic d'aquests malalts (Lai *et al*, 1993), altres estudis refereixen resultats negatius degut a l'elevada toxicitat (Sachs *et al*, 1985; The Gastrointestinal Tumor Study Group, 1990). Tanmateix, caldrà esperar la finalització d'estudis controlats amb un gran número de malalts per a establir definitivament la utilitat de la immunoteràpia en el tractament del CHC.

2.6.3. Embolització arterial

La vascularització del CHC prové fonamentalment de l'artèria hepàtica. Així, l'obstrucció d'aquesta, ja sigui mitjançant lligadura quirúrgica o a través de cateterisme perifèric, pot ocasionar la necrosi del tumor. Mentre el primer procediment està pràcticament abandonat per la seva elevada morbimortalitat, l'embolització arterial (EA) introduint un catèter a través d'una artèria perifèrica ha experimentat una notable difusió en els darrers anys.

La cateterització de l'artèria nutrícia del tumor s'efectua sota control fluoroscòpic, injectant a aquest nivell diferents materials, el més freqüent dels quals és la gelatina (Gelfoam[®]) (Wheeler *et al*, 1979; Charnsangavej *et al*, 1983; Allison *et al*, 1985; Chuang i Wallace, 1981; Chuang *et al*, 1982; Clouse *et al*, 1983) (Figura 1). La possible relació entre l'us de gelatina en pols i l'aparició de necrosi dels conductes biliars (Makuuchi *et al*, 1985) i del parènquima hepàtic (Nakamura *et al*, 1983) justifica que a l'actualitat es prefereixi la injecció de gelatina en forma de petits fragments d'1x1 mm. Altres materials emprats són Ivalon[®] (Chuang *et al*, 1982) i microsfères degradables de midó (Anderson *et al*, 1989). Per últim, alguns autors combinen la injecció de gelatina amb la col·locació d'espèrals metàl·liques. Amb això es pretén potenciar l'efecte isquèmic de l'embolització distal i retardar el desenvolupament de col·laterals que poguessin nodrir el tumor (Charnasangavej *et al*, 1983; Chuang i Wallace, 1981). Quan al llarg del seguiment es detecta un nou focus de CHC o se sospita que existeixi revascularització de la lesió tractada, es pot repetir el procediment. A la majoria d'estudis, l'EA s'associa a l'administració simultània d'una emulsió de lipiodol i adriamicina, encara que alguns autors han utilitzat altres agents com mitomicina C, cisplatí o fluorouracil, ja sigui de manera aïllada o en combinació (Sato *et al*, 1985b; Kasugai *et al*, 1989; Lin *et al*, 1988; Takayasu *et al*, 1989; Venook *et al*, 1990).

Aquest procediment és senzill i habitualment ben tolerat. La majoria de malalts presenten febre, leucocitosi i dolor a l'hipocondri dret durant els 2 ó 3 dies que segueixen a l'embolització. A més, prop del 40% dels pacients presenten nàusees i ili autolimitat. Aquest quadre clínic s'anomena síndrome postembolització i habitualment es resol en menys d'una setmana. Posteriorment, els pacients

mantenen una qualitat de vida correcta. La funció hepàtica es deteriora lleugerament en els dies successius a l'EA i es requereix més de 3 setmanes per a la seva total recuperació (Miyoshi *et al*, 1988). Una petita proporció de casos poden presentar complicacions majors com abscessos hepàtics, insuficiència renal i colecistitis aguda.

Existeixen estudis que demostren que l'EA és particularment efectiva en tumors expansius i encapsulats (Nakamura *et al*, 1983; Takayasu *et al*, 1989; Hsu *et al*, 1986; Sakurai *et al*, 1984; Okuda *et al*, 1987), mentre que està contraindicada en pacients amb trombosi portal o alteració greu de la coagulació que impedeix la punció arterial. L'oclusió arterial pot induir necrosi de més del 90% del tumor (Nakamura *et al*, 1983; Hsu *et al*, 1986; Okuda *et al*, 1987), encara que les cèl·lules que infiltren la càpsula poden romandre viables degut a que aquesta àrea està irrigada per branques de l'artèria hepàtica i de la vena porta (Wakasa *et al*, 1990). Per aquest motiu, s'ha assajat l'embolització selectiva arterial i portal, no existint a l'actualitat resultats concloents (Nakao *et al*, 1986; Kinoshita *et al*, 1986). Per últim, l'oclusió de la vènula portal pot dur-se a terme quirúrgicament (Nakao *et al*, 1986) o per punció transhepàtica percutània (Kinoshita *et al*, 1986).

La eficàcia de l'EA s'avalua mitjançant US i TC dinàmica (Uchida *et al*, 1983; Yamada *et al*, 1983). La TC demostra absència de captació després de l'administració de contrast, amb una disminució de la mida tumoral en més del 70% dels malalts. Durant el seguiment, la TC pot evidenciar nous focus tumorals i/o reaparició de captació per part de la lesió tractada, el que justificaria la repetició del procediment (Lin *et al*, 1988; Okuda *et al*, 1987; Uchida *et al*, 1983). En els

pacients en que s'ha administrat lipiodol, el dipòsit d'aquest contrast pot impedir la correcta avaluació del tractament.

En un estudi controlat on es comparava l'EA associada, o no, a fluorouracil oral contra l'administració aïllada d'aquest fàrmac per via oral, s'observà que la taxa de resposta en el grup de malalts tractats amb embolització sola fou del 62%, amb una supervivència als 18 mesos del 40% i una mediana de 10 mesos (Lin *et al*, 1988). Donat que l'eficàcia del fluorouracil és nul·la i que els resultats foren significativament millors que els obtinguts amb el fàrmac sol, pot inferir-se que l'EA és millor que l'abstenció terapèutica.

La injecció intraarterial d'agents antineoplàstics units a lipiodol prèviament a l'embolització pot augmentar la taxa de resposta, encara que no existeixen dades definitives degut a l'escàs número de malalts inclosos en estudis controlats. En un d'aquests treballs, s'observà que el cisplatí era més efectiu que l'adriamicina quan ambdós es combinaven amb l'EA, tant en relació a la taxa de resposta parcial (38% vs 11%, respectivament) com a la supervivència (45% vs 5%, respectivament) (Kasugai *et al*, 1989). En aquest sentit, altres estudis no controlats suggereixen que l'EA associada a quimioteràpics permet una major supervivència si es compara amb la de malalts no sotmesos a aquest tractament, estratificats d'acord als mateixos criteris (Okuda *et al*, 1985b; Vetter *et al*, 1991). Contràriament, un estudi prospectiu recent realitzat a Europa sobre una sèrie curta de malalts amb CHC en diferent estadi no ha aconseguit demostrar diferències en la supervivència dels casos tractats respecte als no tractats (Pelletier *et al*, 1990). Probablement l'eficàcia de l'EA, associada o no a quimioteràpia, es limita a tumors en un estadi

evolutiu intermedi, els quals poden ésser encapsulats i summament dependents del flux de l'artèria hepàtica. En els malalts amb CHC més petit i funció hepàtica correcta, els efectes del tractament sobre la supervivència no són tan nítids ja que l'evolució espontània és molt heterogènia (Bruix *et al*, 1992c). Per altra banda, en els pacients amb tumors molt evolucionats probablement no és possible modificar el seu mal pronòstic.

Alguns grups quirúrgics realitzen EA prèvia a la resecció amb la finalitat de facilitar la cirurgia i disminuir la progressió del tumor durant l'espera d'aquesta. Els beneficis d'aquesta estratègia no estan ben establerts i, fins i tot alguns autors han suggerit que l'EA preoperatòria no modifica la supervivència després de la resecció i que els pacients tractats poden presentar recidiva tumoral més precoçment (Nagasue *et al*, 1989b). Així mateix, el deteriorament de la funció hepàtica que pot ocasionar l'EA (Miyoshi *et al*, 1988) podria impossibilitar la realització del tractament quirúrgic. Per últim, estudis necròpsics han suggerit una possible relació entre la quimioembolització arterial i la degeneració sarcomatosa del tumor, probablement degut a canvis fenotípics induïts pels fàrmacs quimioteràpics (Kojiro *et al*, 1989).

Per últim, cal assenyalar que l'EA és altament efectiva en el tractament de l'hemoperitoni secundari a la ruptura del tumor (Sato *et al*, 1985a). Aquesta complicació acostuma a ésser mortal, mentre que l'EA permet aturar l'hemorràgia a la majoria dels casos. Per altra banda, l'eficàcia de l'EA en altres situacions específiques com el tractament de la hipercalcèmia paraneoplàstica (Attali *et al*, 1984) i del dolor degut a metàstasis (Nagata *et al*, 1989) és menys coneguda.

3. HIPOTESI I OBJECTIUS

3.1. Hipòtesi de treball

L'embolització de l'artèria hepàtica pot esdevenir un procediment eficaç, ben tolerat, de fàcil aplicació i de baix cost en el tractament del carcinoma hepatocel·lular avançat no tributari de resecció hepàtica, trasplantament hepàtic o injecció intratumoral d'alcohol etílic. La necrosi isquèmica que indueix l'embolització arterial comportaria una reducció del volum tumoral i, consegüentment, alentiria la velocitat de creixement del tumor. Aquest fet podria repercutir en una disminució de la incidència de complicacions secundàries a aquesta neoplàsia, una millor qualitat de vida i un augment de la supervivència dels malalts portadors d'un carcinoma hepatocel·lular avançat.

3.2. Objectius

La present Tesi Doctoral va dirigida a establir la utilitat de l'embolització de l'artèria hepàtica en el tractament del carcinoma hepatocel·lular avançat no tributari de cirurgia o injecció intratumoral d'alcohol etílic.

Això s'ha dut a terme mitjançant els següents Protocols:

1. Estudi en fase II dirigit a establir la reproductibilitat de l'embolització arterial en el nostre medi, la seva tolerància i el seu efecte antitumoral, així com estimar la repercussió d'aquest tractament en la supervivència dels malalts amb carcinoma hepatocel·lular avançat.
2. Determinació dels factors predictius de la resposta inicial i dels factors pronòstics de supervivència en el tractament del carcinoma hepatocel·lular mitjançant embolització arterial.
3. Anàlisi de l'efecte de l'embolització de l'artèria hepàtica sobre l'hemodinàmica sistèmica i esplènica en malalts cirròtics portadors d'un carcinoma hepatocel·lular sotmesos a aquest tractament.
4. Estudi controlat i aleatoritzat dirigit a establir la utilitat de l'ús d'antibiòtics com a profilaxi de les complicacions infeccioses en el tractament del carcinoma hepatocel·lular mitjançant embolització arterial.

5. Estudi controlat i aleatoritzat comparant l'embolització arterial amb l'abstenció terapèutica, a fi d'investigar la utilitat real d'aquest procediment en el tractament del carcinoma hepatocel·lular avançat, analitzant la seva repercussió sobre l'aparició de complicacions atribuïbles al tumor, la qualitat de vida i la supervivència dels malalts.

4. PACIENTS I METODE

4.1. Protocol 1. Utilitat de l'embolització arterial en el tractament del carcinoma hepatocel·lular avançat. Estudi en fase II

4.1.1. Pacients

S'han inclòs en aquest Protocol tots els pacients portadors d'un CHC no tributari de tractament quirúrgic o injecció intratumoral d'alcohol etílic, diagnosticats en el període comprés entre octubre de 1988 i desembre de 1991.

Es consideraren criteris d'exclusió per a l'EA:

- al·lèrgia als contrastes iodats
- alteració marcada de les proves de coagulació que impedís la punció arterial (taxa de protrombina inferior al 50% i/o recompte de plaquetes inferior a 50000/mm³)
- estadi III de la classificació d'Okuda
- *Performance status test* 3 i 4
- presència de trombosi portal o inversió del flux portal
- presència de disseminació extrahepàtica
- ateromatosi avançada
- malaltia extrahepàtica greu associada

Les dades que es recolliren abans d'efectuar el tractament foren les següents:

- història clínica, precisant el temps d'evolució de l'hepatopatia i la presència de descompensacions prèvies o malalties associades.
- exploració física.
- analítica: hemograma, funció hepàtica i renal, HbsAg, anti-VHC, nivells plasmàtics d'AFP.
- US abdominal, mesurant la massa tumoral i valorant l'ecoestructura, la permeabilitat portal i la presència d'adenopaties hiliars.
- TC abdominal, amb estudi volumètric del fetge i de la massa tumoral. Així mateix, s'avaluà la presència de metàstasis extrahepàtiques.
- radiografia de tòrax i gammagrafia òssia per tal de descartar la presència de metàstasis pulmonars i òssies.

Les característiques dels malalts inclosos en aquest Protocol es resumeixen a la Taula 1.1. La majoria d'ells eren barons, i la mitjana d'edat fou 63 ± 8 anys. La malaltia hepàtica subjacent va ésser la cirrosi hepàtica en 45 casos, mentre només un malalt presentava un fetge sa. En els altres 4 casos no es va poder establir amb seguretat la naturalesa de l'hepatopatia. El diagnòstic de CHC es confirmà mitjançant criteris cito-histològics o nivells elevats d'AFP en presència d'una imatge compatible. En 9 casos el tumor es classificà com únic, 8 d'ells amb una diàmetre superior a 5 cm, mentre que els altres 41 foren considerats multinodulars o massius. D'acord a la classificació de Child-Pugh (Pugh *et al*, 1973), 35 malalts cirròtics pertanyien al grup A i 10 al grup B. Per altra banda, segons la classificació pronòstica proposada per Okuda *et al*. (1984), 25 malalts corresponien a l'estadi I i 25 a l'estadi II.

4.1.2. Mètode

L'EA es va realitzar seguint un esquema terapèutic comú. Tots els malalts foren ingressats a la Sala d'Hospitalització convencional del Servei d'Hepatologia. Allí restaven en dejú des de 6 hores abans del procediment i fins que recuperaven el peristaltisme intestinal. Durant aquest període es realitzà hidratació a través d'una via venosa central així com cobertura antibiòtica amb cefotaxima 2 g / 6 h, iv, i metronidazol 500 mg / 8 h, iv. En cas de presentar dolor abdominal s'administrà pentazocina 15 mg / 6 h, sc.

L'EA consisteix en la cateterització selectiva de l'artèria hepàtica sota control fluoroscòpic continu, a través de l'abordatge percutani d'una artèria perifèrica, habitualment l'artèria femoral dreta. Un cop identificats els nòduls tumorals, s'injecten partícules de gelatina (cubs d'1x1 mm) fins aconseguir l'anul·lació del flux de l'artèria nutrícia. A més, pot col·locar-se una espiral metàl·lica per tal de garantir la màxima oclusió (Figura 1.1).

La resposta al tractament s'avaluà al cap d'un mes d'haver efectuat l'EA, mitjançant US, TC dinàmica i determinació dels nivells plasmàtics d'AFP. L'absència de captació de contrast a l'àrea tumoral es considerà com indicatiu de necrosi tumoral (Figura 1.2). D'acord als criteris proposats per l'OMS (Miller *et al*, 1981), la resposta inicial al tractament es classificà com: 1) resposta favorable, que inclou la resposta completa (desaparició de totes les lesions) i la parcial (reducció superior al 50% de l'àrea tumoral); 2) fracàs terapèutic, que inclou tant l'absència

de canvis (reducció inferior al 50% o increment inferior al 25% de l'àrea tumoral) com la progressió de la malaltia (increment superior al 25% de l'àrea tumoral).

Un cop finalitzat el tractament, tots els pacients foren seguits en règim ambulatori mitjançant controls trimestrals que incloïen anamnesi, exploració física, analítica amb determinació dels nivells plasmàtics d'AFP, radiografia de tòrax, US i TC abdominal. Si durant el seguiment dels malalts amb resposta inicial al tractament favorable es constatà reactivació de la lesió tractada o aparició d'altres focus tumorals es va valorar la possibilitat de realitzar una nova embolització.

4.1.3. Anàlisi estadística

L'anàlisi dels resultats s'efectuà a l'octubre de 1993. La probabilitat actuarial de supervivència i de manteniment de la resposta s'ha calculat pel mètode de Kaplan-Meier (Kaplan i Meier, 1958), considerant com a data d'inici del seguiment el dia que s'efectuà l'EA. La comparació entre les curves de probabilitat es realitzà amb la prova de Mantel-Cox.

Per tal d'avaluar la repercussió de l'EA sobre la supervivència es comparà la supervivència real d'aquests malalts amb l'esperada sense tractament. Per al càlcul d'aquesta última s'utilitzà un model matemàtic que permet calcular la supervivència esperada d'un malalt si no hagués estat tractat en funció dels valors basals de variables amb reconeguda significació pronòstica (Calvet *et al*, 1990b). Així, tenint en compte els coeficients de regressió (CR) de les variables amb valor predictiu

independent (edat, CR = 0.0246; GGT, CR = 0.0023; bilirrubina, CR = 0.0648; BUN, CR = 0.0145; sodi plasmàtic, CR = -0.0603; mida tumoral, CR = 0.2993; presència d'ascites, CR = 0.6865; metàstasis, CR = 0.5744; síndrome tòxica, CR = 0.6838) en els malalts amb CHC no tractat (Calvet *et al*, 1990b) és possible estimar la supervivència esperada per a un individu concret a un temps t (St) calculant el seu índex pronòstic (IP) i posteriorment aplicant l'equació

$$St = Sot \exp \{IP \cdot (-3.929)\}$$

on Sot representa la supervivència a un temps t estimada a partir de la funció de risc acumulat obtingut de l'anàlisi de regressió segons el model de Cox d'aquella sèrie de malalts. En aquesta equació, el factor -3.929 és la mitjana d'IP de la sèrie històrica, de tal manera que Sot representa la probabilitat de supervivència per a un suposat individu amb aquest IP.

Per al càlcul de l'IP de cada pacient, els paràmetres ascites, síndrome tòxica i metàstasis foren introduïts com a variables dicotòmiques (presència = 1, absència = 0), la mida del tumor com a variable semiquantitativa (nòdul únic menor o igual de 5 cm = 1, nòdul únic major de 5 cm = 2, multinodular = 3, massiu = 4) i la resta com a variables contínues. A més, per tal de calcular i dibuixar la corba de la supervivència esperada global, es calcularà la mitjana de les probabilitats de supervivència individuals als 3, 6, 9, 12, 18, 24 i 30 mesos. Els valors de Sot per aquests períodes foren 0.4102, 0.1712, 0.0735, 0.0530, 0.0076, 0.0015 i 0.0001, respectivament.

Les corbes de supervivència actuarial i esperada es compararen gràficament i amb una prova de log-rank (Harrington i Fleming, 1982). Els intervals de confiança (IC 95%) de les dades de supervivència s'han calculat segons Simon (1986) i Link (1984).

Tots els càlculs s'han efectuat amb el paquet estadístic BMDP (Biomedical Data Package Statistical Software, 1981). Les dades s'expressen com mitjana \pm desviació estàndard.

Taula 1.1 Característiques epidemiològiques, clíniques i analítiques dels 50 malalts inclosos en el Protocol 1.

| | |
|--|-------------|
| Edat (anys) | 63 ± 8 |
| Sexe (home/dona) | 45 / 5 |
| Malaltia hepàtica subjacent | |
| cirrosi hepàtica | 45 |
| fetge sa | 1 |
| no filiada | 4 |
| Estadi tumoral | |
| nòdul únic ≤ 5 cm | 1 |
| nòdul únic > 5 cm | 8 |
| multinodular | 36 |
| massiu | 5 |
| Classificació de Child-Pugh (A / B) | 35 / 10 |
| Estadi d'Okuda (I / II) | 25 / 25 |
| <i>Performance status test</i> (0 / 1 / 2) | 28 / 17 / 5 |
| Ascites a l'ingrés | 4 |
| Bilirrubina sèrica (mg/dL) | 1.3 ± 0.7 |
| ASAT (UI/L) | 98 ± 60 |
| ALAT (UI/L) | 103 ± 110 |
| Fosfatasa alcalina (UI/L) | 378 ± 332 |
| GGT (UI/L) | 146 ± 191 |
| Albúmina sèrica (g/L) | 38 ± 5 |
| BUN (mg/dL) | 19 ± 7 |

Taula 1.1 (cont) Característiques epidemiològiques, clíniques i analítiques dels 50 malalts inclosos en el Protocol 1.

| | |
|-------------------------|---------|
| Taxa de protrombina (%) | 80 ± 15 |
| Alfa-fetoproteïna | |
| ≤ 20 ng/mL | 21 |
| > 20 ng/mL | 29 |

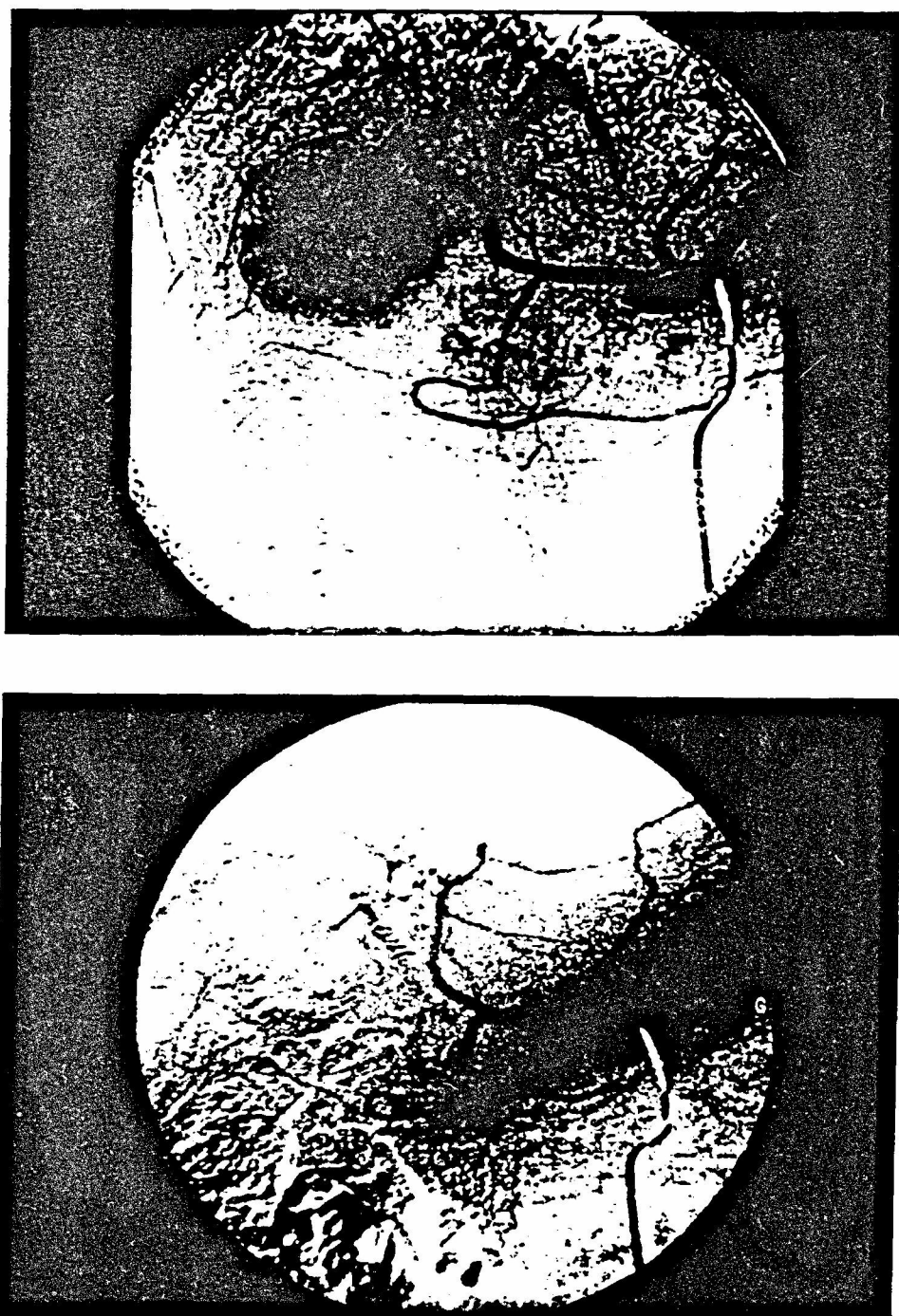


Figura 1.1 L'arteriografia mostra un gran nòdul vascularitzat a través de l'artèria hepàtica dreta (superior). Després de la injecció de partícules de gelatina i la col·locació d'una espiral metàl·lica s'aconsegueix l'anul·lació del flux de l'artèria nutrícia (inferior).

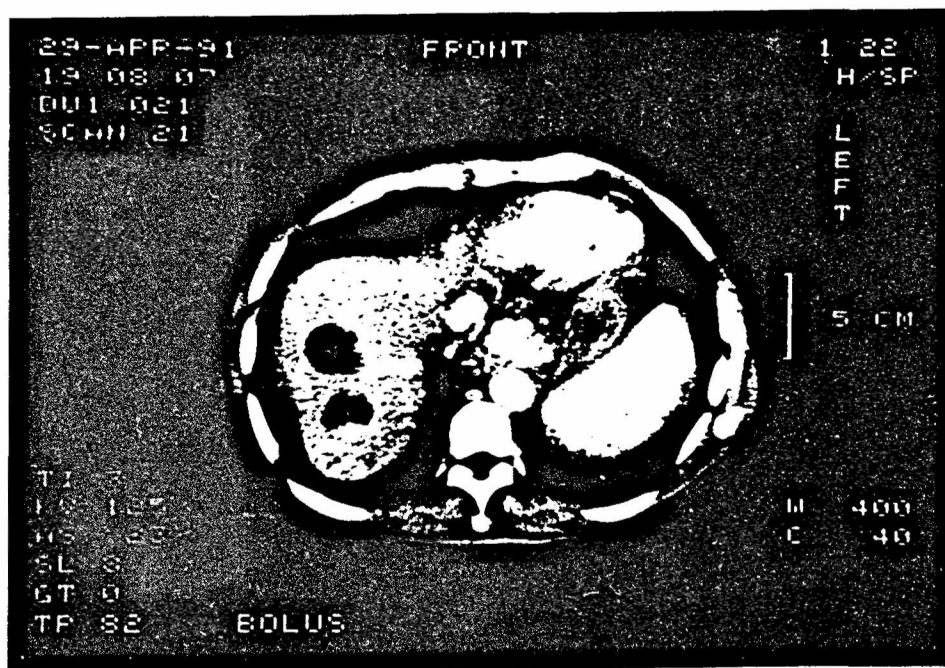
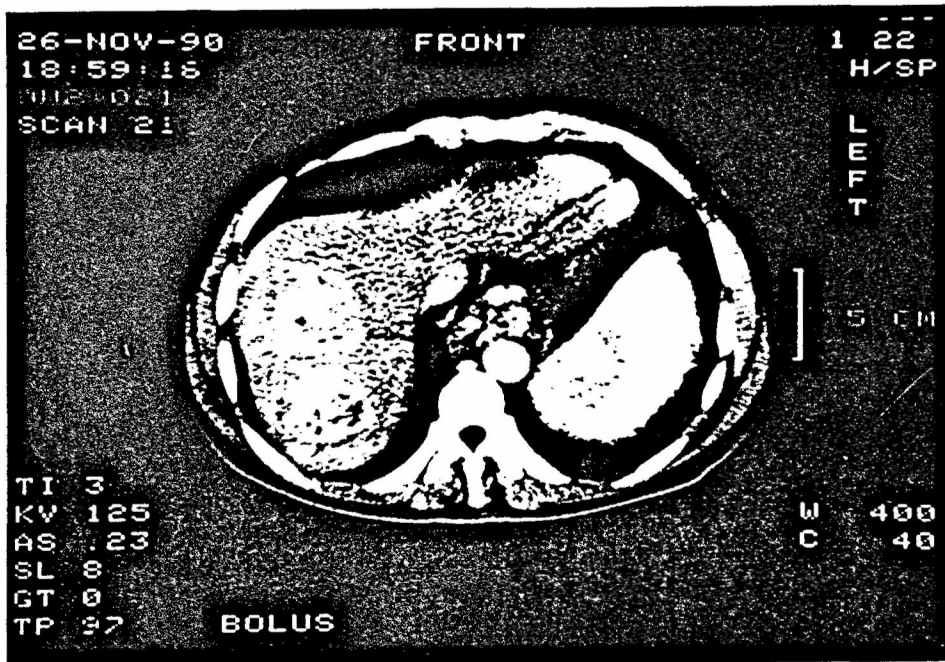


Figura 1.2 La tomografia computada dinàmica demostra la presència de dos nòduls hiperdensos en el lòbul hepàtic dret (superior). Després de l'embolització arterial es comprova una reducció de la mida del tumor, així com la manca de captació de contrast en el centre dels nòduls, el que tradueix l'existència de necrosi tumoral (inferior).

4.2. Protocol 2. Determinació dels factors predictius de la resposta inicial i de la supervivència en el tractament del carcinoma hepatocel·lular mitjançant embolització arterial

4.2.1. Pacients

S'han inclòs en l'anàlisi tots els malalts analitzats en el Protocol 1. Així, s'estudiaren 50 malalts consecutius portadors d'un CHC tractat mitjançant EA en el període comprès entre octubre de 1988 i desembre de 1991. Les característiques d'aquests malalts es resumeixen a la Taula 2.1.

L'estadiatge pre-EA va incloure la realització de US, TC abdominal i arteriografia del tronc celíac i mesentèrica superior en tots els malalts. D'acord a aquesta avaluació, el tumor fou classificat com únic en 9 casos, 8 d'ells amb una diàmetre superior a 5 cm, mentre que els altres 41 foren considerats multinodulars o massius. A més, la meitat pertanyien a l'estadi I de la classificació d'Okuda (Okuda *et al*, 1984) i l'altra meitat a l'estadi II. Per últim, cal recordar que en aquest estudi no es van incloure els malalts en estadi III d'Okuda o amb PST 3 i 4.

4.2.2. Mètode

El procediment de l'EA així com les mesures concomitants han sigut àmpliament descrits en el Protocol 1. Breument, cal recordar que en tots els casos

s'efectuà l'embolització de l'artèria hepàtica amb partícules de gelatina i que en 37 d'aquests es col·locà, a més, una espiral metàl·lica. El grau d'oclusió obtingut fou total en 43 malalts (86%) i parcial en els 7 restants.

La resposta al tractament s'avaluà al cap d'un mes d'haver efectuat l'EA, mitjançant US, TC dinàmica i determinació dels nivells plasmàtics d'AFP. L'absència de captació de contrast a l'àrea tumoral es considerà com indicatiu de necrosi tumoral. D'acord als criteris proposats per l'OMS (Miller *et al*, 1981), la resposta inicial al tractament es classificà com: 1) resposta favorable, que inclou la resposta completa (desaparició de totes les lesions) i la parcial (reducció superior al 50% de l'àrea tumoral); 2) fracàs terapèutic, que inclou tant l'absència de canvis (reducció inferior al 50% o increment inferior al 25% de l'àrea tumoral) com la progressió de la malaltia (increment superior al 25% de l'àrea tumoral).

Tots els pacients foren seguits en règim ambulatori amb controls trimestrals els quals inclouen US, TC abdominal i nivells plasmàtics d'AFP. Els malalts amb resposta inicial al tractament favorable en els que aparegueren nous focus tumorals o s'objectivà revascularització de la lesió tractada (35 casos) es va valorar la possibilitat d'efectuar una segona EA. No obstant, degut a l'empitjorament de l'estat general i/o a la presència de disseminació metastàtica i/o trombosi portal coincidint amb la reactivació de la malaltia neoplàstica, la reembolització només es pogué dur a terme en 9 malalts.

4.2.3. Anàlisi estadística

4.2.3.1. Factors predictius de la resposta inicial al tractament

La Taula 2.2 mostra les variables clíniques, analítiques i relatives al tumor incloses en l'anàlisi dels factors predictius de la resposta inicial al tractament. Aquestes variables basals foren recollides immediatament abans de l'EA.

L'anàlisi univariant s'efectuà mitjançant la prova de X^2 per a les variables qualitatives, amb la correcció de Yates quan els valors esperats eren menors de 5, i les proves de la t d'Student o de la U de Mann-Whitney per a les variables quantitatives, segons fos o no paramètrica la seva distribució, respectivament. Les variables que assoliren significació estadística ($p < 0.05$) a l'anàlisi univariant es van incloure en una anàlisi de regressió logística per tal d'identificar aquelles que posseïen valor predictiu independent.

4.2.3.2. Factors pronòstics de supervivència

Aquesta anàlisi s'ha efectuat segons dos models. En el primer, anomenat "model basal", es van incloure totes les variables disponibles en el moment d'indicar l'EA, és a dir, les mateixes que s'empraren en l'anàlisi dels factors predictius de la resposta inicial (Taula 2.2). En un segon, anomenat "model evolutiu", s'hi afegiren variables relatives al procediment (tipus d'embolització i grau d'oclusió) així com la pròpia resposta inicial, l'existència de recidiva i la

pràctica de reembolització. Per a l'anàlisi univariant es construïren corbes de probabilitat de supervivència pel mètode de Kaplan-Meier (Kaplan i Meier, 1958) i es compararen mitjançant la prova de Mantel-Cox. Posteriorment es realitzà una anàlisi de regressió múltiple segons el model de Cox (1972), incloent aquelles variables que assoliren significació estadística ($p < 0.05$) a l'anàlisi univariant, per així identificar les variables amb valor predictiu independent.

Taula 2.1 Característiques epidemiològiques, clíniques i analítiques dels 50 malalts inclosos en el Protocol 2.

| | |
|--|-------------|
| Edat (anys) | 63 ± 8 |
| Sexe (home/dona) | 45 / 5 |
| Malaltia hepàtica subjacent | |
| cirrosi hepàtica | 45 |
| fetge sa | 1 |
| no filiada | 4 |
| Estadi tumoral | |
| nòdul únic ≤ 5 cm | 1 |
| nòdul únic > 5 cm | 8 |
| multinodular | 36 |
| massiu | 5 |
| Classificació de Child-Pugh (A / B) | 35 / 10 |
| Estadi d'Okuda (I / II) | 25 / 25 |
| <i>Performance status test</i> (0 / 1 / 2) | 28 / 17 / 5 |
| Ascites a l'ingrés | 4 |
| Bilirrubina sèrica (mg/dL) | 1.3 ± 0.7 |
| ASAT (UI/L) | 98 ± 60 |
| ALAT (UI/L) | 103 ± 110 |
| Fosfatasa alcalina (UI/L) | 378 ± 332 |
| GGT (UI/L) | 146 ± 191 |
| Albúmina sèrica (g/L) | 38 ± 5 |
| BUN (mg/dL) | 19 ± 7 |

Taula 2.1 (cont) Característiques epidemiològiques, clíniques i analítiques dels 50 malalts inclosos en el Protocol 2.

| | |
|-------------------------|---------|
| Taxa de protrombina (%) | 80 ± 15 |
| Alfa-fetoproteïna | |
| ≤ 20 ng/mL | 21 |
| > 20 ng/mL | 29 |

Taula 2.2 Variables incloses en l'anàlisi de la resposta inicial al tractament.

Variables clíniques

Edat
Sexe
Hepatopatia subjacent
Etiologia
Presència d'ascites
Síndrome tòxica
Estadi de Child-Pugh
Estadi d'Okuda
Performance status test

Variables analítiques

Bilirrubina total
Albúmina sèrica
Taxa de protrombina
ASAT
ALAT
GGT
Fosfatasa alcalina
Creatinina sèrica
BUN
Sodi plasmàtic
Recompte plaquetar

Variables relatives al tumor

Mida del tumor
Alfa-fetoproteïna
Patró arteriogràfic
Intensitat de captació
Definició dels marges

4.3. Protocol 3. Efecte de l'embolització de l'artèria hepàtica sobre l'hemodinàmica sistèmica i esplènica en malalts cirròtics amb hipertensió portal portadors d'un carcinoma hepatocel·lular

4.3.1. Pacients

S'han inclòs en el present Protocol 25 malalts cirròtics amb hipertensió portal portadors d'un CHC tributari de tractament mitjançant EA. Tots ells van donar el seu consentiment per a participar a l'estudi que consistia en la realització d'un estudi hemodinàmic basal previ a l'embolització i un segon al cap de 8 dies del tractament.

Vint-i-dos malalts eren barons i 3 dones, amb una mitjana d'edat de 64 ± 7 anys. L'etiologia de la cirrosi hepàtica subjacent fou considerada criptogenètica en 10 casos, post-hepatítica en 8 i alcohòlica en 5. Els dos malalts restants eren portadors d'una cirrosi biliar primària i d'una cirrosi secundària a porfíria cutània tarda, respectivament. El diagnòstic de CHC s'establí en tots els malalts per criteris cito-histològics o elevació dels nivells plasmàtics d'AFP en presència d'una lesió compatible observada a les diverses tècniques d'imatge. D'acord a l'estadiatge pretractament, el qual incloïa la realització d'US, TC dinàmica i arteriografia, el tumor es considerà multinodular en 17 casos, massiu en 4 i uninodular en els 4 restants. La Taula 3.1 recull les característiques clíniques i analítiques d'aquests malalts, tant en el moment de realitzar l'estudi hemodinàmic basal previ a l'EA com transcorreguts 8 dies des de la realització d'aquest tractament.

4.3.2. Mètode

4.3.2.1. Embolització arterial

El procediment emprat per a l'embolització fou idèntic en tots els malalts (veure Protocol 1) i consistí en la injecció de partícules de gelatina fins aconseguir l'oclusió distal de les diverses branques de l'artèria hepàtica. No obstant, i per tal d'assegurar l'efecte isquèmic, en 21 malalts es col·locà, a més, una espiral metàl·lica.

En 17 malalts es va ocloure selectivament una sola branca de l'artèria hepàtica, la dreta en tots ells. En els altres vuit malalts s'anul·là tot el flux procedent de l'artèria hepàtica, ja sigui per oclusió selectiva de les dues branques (4 casos) o del tronc comú (2 casos), o per embolització distal mitjançant la injecció de partícules de gelatina (2 casos).

Per últim, l'arteriografia efectuada després de l'EA va permetre classificar el grau d'oclusió obtingut com a total en 20 malalts i com a parcial en els 5 casos restants. En aquests darrers malalts, el tumor es nodria en part per branques procedents d'altres artèries no susceptibles d'ésser embolitzades.

4.3.2.2. Estudis hemodinàmics

Ambdós estudis hemodinàmics es varen realitzar en el Laboratori d'Hemodinàmica Hepàtica de l'Hospital Clínic i Provincial, restant el malalt en decúbit supí i en dejú des de la nit abans. Mitjançant anestèsia local, i seguint la tècnica de Seldinger, es col·locà un introductor de catèters venosos (USCI International Inc, MA) a la vena femoral o la vena jugular interna. A través del mateix, s'avançà un catèter-baló 7F (Meditech, Cooper Scientific Co, Watertown, MA) sota control fluoroscòpic continu fins a cateteritzar la vena suprahepàtica dreta. Aquest catèter ens va permetre obtenir mesures repetides de la pressió suprahepàtica enclavada (PSHE) i lliure (PSHL), a l'inflar i desinflar el baló, respectivament. La pressió portal s'expressà com el gradient de pressió venosa hepàtica, és a dir, com la diferència entre la PSHE i la PSHL (Bosch *et al*, 1986; Groszmann, 1984). Així mateix, es col·locà un catèter de Swan-Ganz (Baxter Healthcare Co, Edwards Division, Santa Ana, CA), el qual permet mesurar les pressions cardio-pulmonars (pressió de l'aurícula dreta, pressió de l'artèria pulmonar i pressió del capil·lar pulmonar) i el cabal cardíac pel mètode de termodilució (Kroeger i Groszmann, 1985).

La pressió arterial expressada com a pressió arterial mitjana (PAM) [$PAM = (\text{pressió arterial sistòlica} + \text{pressió arterial diastòlica} \times 2) / 3$] i la freqüència cardíaca (FC) es mesuraren mitjançant un monitor de senyals vitals automàtic (Dinamap, Critikon, Tampa, FL). La resistència vascular sistèmica (RVS) es calculà d'acord a l'equació $(PAM/\text{cabal cardíac}) \times 80$, on la PAM s'expressà en mmHg i el cabal cardíac en L/min (Mastai *et al*, 1987).

En 18 malalts es mesurà el flux sanguini de la vena àziga (FSAz) a través d'un catèter de termodilució local (Webster Labs Inc, Baldwin Park, CA) i seguint una tècnica prèviament descrita (Bosch i Groszmann, 1984; Bosch *et al*, 1985). Aquest paràmetre s'accepta com a índex del flux sanguini porto-col·lateral a través de les derivacions gastro-esofàgiques.

Així mateix, en 22 malalts s'infundí una solució de verd d'indocianina a velocitat constant de 0.2 mg/min a través d'una vena perifèrica. Després d'un període d'equilibri de 40 minuts, es van extreure simultàniament, a intervals de dos minuts, mostres de sang venosa perifèrica i de la vena suprahepàtica per tal de calcular el flux sanguini hepàtic (FSH) (Rowell, 1974) i l'aclirament intrínsec (CI I) d'aquest colorant, un índex global de funcionament hepàtic. El FSH es calculà d'acord a l'equació: $FSH = \text{velocitat d'infusió verd d'indocianina} / (\text{concentració de verd d'indocianina a sang perifèrica} - \text{concentració de verd d'indocianina a vena suprahepàtica})$. L'aclirament intrínsec es calculà seguint l'equació: $CI I = -FSH \times \ln(1-E)$, on E representa l'extracció hepàtica del verd d'indocianina que a l'hora s'obté de la fórmula: $E = (\text{concentració del verd d'indocianina a sang perifèrica} - \text{concentració a vena suprahepàtica}) / \text{concentració a sang perifèrica}$.

4.3.3. Anàlisi estadística

Els resultats s'expressaren com a mitjana \pm desviació estàndard. Per a la comparació dels paràmetres basals amb els obtinguts després de l'EA s'utilitzà la prova de la t d'Student per a dades aparellades. Per altra banda, els malalts es

subdividiren segons el número d'artèries ocluídes (una o ambdues), el grau d'oclusió obtingut amb l'EA (total o parcial) i el tipus d'embolització realitzada (distal i proximal a l'hora, o únicament distal). La comparació dels resultats entre aquests diferents subgrups s'efectuà amb la prova de la t d'Student per a dades independents. La significació estadística s'establí per a $p < 0.05$.

Taula 3.1 Dades clíniques i analítiques dels malalts inclosos en l'estudi, tant en condicions basals previ a l'embolització arterial com 8 dies després de realitzar aquest tractament.

| | Basal | Post-embolització |
|---------------------------|-----------|-------------------|
| Presència d'ascites | 3 (12%) | 5 (20%) |
| Bilirrubina (mg/dL) | 1.4 ± 0.8 | 2.0 ± 1.9 |
| ASAT (UI/L) | 137 ± 117 | 164 ± 149 |
| ALAT (UI/L) | 113 ± 133 | 163 ± 121 |
| Taxa de protrombina (%) | 81 ± 16 | 68 ± 21 |
| Albúmina plasmàtica (g/L) | 38 ± 4 | 35 ± 5 |
| BUN (mg/dL) | 21 ± 9 | 16 ± 7 |
| Creatinina (mg/dL) | 1.1 ± 0.4 | 1.0 ± 0.3 |

4.4. Protocol 4. Utilitat de l'antibioteràpia profilàctica en la prevenció de les complicacions infeccioses després de l'embolització arterial

Per tal d'avaluar la utilitat de l'administració profilàctica d'antibiòtics per a la prevenció de les possibles complicacions infeccioses que poden succeir després de l'EA, s'ha dut a terme el present estudi prospectiu, aleatoritzat i controlat. Aquest Protocol va estar aprovat pel Comitè d'Ètica de l'Hospital Clínic i Provincial.

4.4.1. Pacients

En el període comprés entre gener de 1992 i setembre de 1993, es van incloure 61 malalts cirròtics portadors d'un CHC sotmesos a EA. Cinquanta malalts eren homes i 11 dones, amb una mitjana d'edat de 61 ± 9 anys. El diagnòstic de CHC es va establir per criteris cito-histològics i/o per l'increment dels nivells plasmàtics d'AFP. Tretze d'aquests malalts van ésser tractats en més d'una ocasió, encara que les diferents sessions sempre estigueren separades per un període mínim de 3 mesos. Així, l'estudi inclou 75 embolitzacions en 61 malalts, fent referència totes les dades presentades als 75 procediments.

4.4.2. Mètode

Els malalts foren aleatoritzats abans de l'EA, mitjançant el mètode de sobres tancats i opacs, en dos grups. Els malalts del Grup 1 (n = 37) van rebre profilaxi antibiòtica, la qual consistí en cefotaxima 2 g / 6 hores, iv, i metronidazol 500 mg / 8 hores, iv, des d'abans de l'EA i durant 48 hores com a mínim. Pel contrari, els malalts del Grup 2 (n = 38) no reberen antibioteràpia profilàctica.

L'EA es va realitzar estant el malalt en dejú des del dia abans, i seguint un esquema terapèutic comú. Breument, aquest procediment consisteix en l'anul·lació selectiva del flux de l'artèria hepàtica a través d'un abordatge percutani perifèric. En tots els malalts s'injectaren partícules de gelatina, mentre que en 34 d'ells es col·locà, a més, una espiral metàl·lica a fi de garantir l'obstrucció completa del vas. No s'associà cap agent quimioteràpic.

En tots els malalts es va assegurar una correcta hidratació mitjançant la col·locació d'una via venosa central. Després de l'EA, tots ells restaren ingressats en una Sala d'Hospitalització convencional sota vigilància mèdica estricta. Aquells malalts que desenvoluparen febre foren explorats detingudament a fi de descartar la presència d'una potencial complicació infecciosa. En aquest sentit, es van practicar les determinacions analítiques habituals, que incloïen hemograma complet, sediment d'orina i recompte cel·lular del líquid ascític, radiografia de tòrax, i cultius microbiològics de sang, orina i líquid ascític. En cas de sospita d'infecció, fonamentada per l'aparició d'important leucocitosi amb desviació a l'esquerra i/o algun signe clínic que suggerís la presència de bacterièmia, els pacients del Grup

1 foren considerats per a un règim antibiòtic alternatiu decidit empíricament. Per altra banda, en els malalts del Grup 2, la sospita d'infecció comportà l'inici de tractament antibiòtic, utilitzant els mateixos fàrmacs que en el Grup 1 (cefotaxima 2 g / 6 hores, iv, i metronidazol 500 mg / 8 hores, iv). En aquests casos amb sospita d'infecció, el tractament es va mantenir fins la seva resolució o fins que es descartà de manera inequívoca aquesta possibilitat (desaparició de les dades clíniques que havien fet sospitar i negativitat dels cultius dels diferents líquids biològics). En els malalts amb febre però sense sospita d'infecció, no es va modificar l'esquema de tractament.

Així mateix, per tal d'establir els paràmetres que determinen l'aparició de febre $> 38^{\circ}\text{C}$ després de l'EA, tots els malalts foren homogèniament seguits. Abans de l'embolització i a les 48 hores de la mateixa, es practicaren les determinacions analítiques habituals, que incloïen hemograma complet, funció renal i hepàtica, i nivells plasmàtics d'AFP. En cas que no s'observessin canvis rellevants en aquests paràmetres i que no existís sospita d'infecció, els malalts foren donats d'alta hospitalària i visitats al cap d'un mes en règim ambulatori. En cas contrari, el malalt restava hospitalitzat fins la seva completa recuperació o fins descartar una possible infecció.

L'efecte antitumoral de l'EA s'establí al cap d'un mes de la seva realització mitjançant TC dinàmica. Aquesta tècnica va permetre classificar els malalts segons la presència o l'absència de necrosi tumoral, evidenciada per la manca de captació de contrast, i en funció de si la reducció de la mida tumoral era superior o inferior al 50% de la basal.

4.4.3. Anàlisi estadística

Les variables contínues, tant basals com post-EA, dels malalts d'ambdós grups es compararen mitjançant la prova de la *t* d'Student o la *U* de Mann-Whitney, segons seguissin o no una distribució paramètrica, mentre que les proporcions ho foren mitjançant la prova de la X^2 , emprant la correcció de Yates quan fou necessari. Cal esmentar que les variables quantitatives post-EA es calcularen com a percentatge de canvi respecte als valors basals.

L'anàlisi univariant dirigida a establir els paràmetres que determinaven el desenvolupament de febre $> 38^{\circ}\text{C}$ després de l'EA es va dur a terme incloent múltiples variables epidemiològiques, clíniques, analítiques, relatives al tumor i al tractament (Taula 4.1). Per a les variables contínues s'utilitzà la prova de la *t* d'Student o la *U* de Mann-Whitney, segons fossin o no paramètriques, mentre que les proporcions es compararen mitjançant la prova de la X^2 , emprant la correcció de Yates quan fou necessari. Aquelles variables que assoliren significació estadística ($p < 0.05$) o propera a la significació ($p < 0.1$) a l'anàlisi univariant foren incloses posteriorment en una anàlisi de regressió logística a fi d'identificar els paràmetres que s'associaven de manera independent al desenvolupament de febre. Tots els càlculs s'efectuaren mitjançant el paquet estadístic BMDP (Biomedical Data Package Statistical Software, 1981).

Taula 4.1 Variables incloses a l'anàlisi dels factors que determinen l'aparició de febre després de l'embolització arterial.

| | |
|---------------------------|--|
| Epidemiològiques | edat, sexe, etiologia de la cirrosi |
| Clíniques | presència d'ascites, encefalopatia hepàtica, icterícia, síndrome tòxica, classificació de Child-Pugh |
| Relatives al tumor | mida del tumor, estadi d'Okuda, <i>Performance status test</i> |
| Bioquímiques (*) | hematòcrit, recompte de leucòcits, recompte de plaquetes, glicèmia, BUN, creatinina, sodi plasmàtic, ASAT, ALAT, GGT, fosfatasa alcalina, bilirrubina, albúmina plasmàtica, colesterol, taxa de protrombina, alfa-fetoproteïna |
| Terapèutiques | tipus d'embolització (gelatina aïllada vs gelatina + espiral), número d'artèries ocluides, grau d'oclusió, administració profilàctica d'antibiòtics, necrosi tumoral, reducció de la mida tumoral |

(*) analitzades com a valor basal i com a percentatge de canvi: (valor post-EA - valor pre-EA) / valor pre-EA.

4.5. Protocol 5. Utilitat de l'embolització arterial en el tractament del carcinoma hepatocel·lular avançat. Estudi controlat i aleatoritzat

4.5.1. Pacients

S'han inclòs tots els malalts cirròtics portadors d'un CHC no tributari de tractament quirúrgic o injecció intratumoral d'alcohol etílic, diagnosticats en el període comprés entre gener de 1992 i març de 1994. En tots els casos, el tumor fou confirmat mitjançant anatomia patològica o per l'elevació dels nivells plasmàtics d'AFP.

Es consideraren criteris d'exclusió per al present estudi:

- . al·lèrgia als contrastes iodats
- . edat superior als 75 anys
- . alteració marcada de les proves de coagulació, que impedís la punció arterial (taxa de protrombina inferior al 50% i/o recompte de plaquetes inferior a 50000/mm³)
- . estadi III de la classificació d'Okuda
- . PST 3 i 4
- . presència de sèpsia o hemorràgia digestiva no controlades
- . presència de trombosi portal o inversió del flux portal
- . presència de disseminació tumoral extrahepàtica
- . ateromatosi avançada
- . malaltia extrahepàtica greu associada

- . incapacitat per acudir al seguiment posterior
- . negativa a participar a l'estudi

L'avaluació basal fou idèntica en tots els malalts i va incloure:

- . història clínica, precisant el temps d'evolució de l'hepatopatia i la presència de descompensacions prèvies o malalties associades.
- . exploració física.
- . analítica: hemograma, funció hepàtica i renal, HBsAg, anticossos anti-VHC, nivells plasmàtics d'AFP.
- . ecografia abdominal, on es mesurava la massa tumoral i es valorava l'ecoestructura, la permeabilitat portal i la presència d'adenopaties hiliars.
- . TC abdominal, amb estudi volumètric del fetge i de la massa tumoral. Així mateix, s'avaluà la presència de metàstasis extrahepàtiques.
- . radiografia de tòrax i gammagrafia òssia per tal de descartar la presència de metàstasis pulmonars i òssies.
- . arteriografia hepàtica per a establir amb major precisió l'extensió tumoral, conèixer les característiques vasculars de les lesions (Sato *et al*, 1985) i comprovar el flux portal.
- . informe anatomopatològic amb descripció del grau de diferenciació tumoral.
- . valoració de l'estadi evolutiu del pacient mitjançant el PST i la classificació d'Okuda.

Tots aquells malalts que complien els criteris de selecció foren aleatoritzats mitjançant el sistema de sobres opacs i tancats, en dos grups: els malalts del Grup

1 foren sotmesos a EA, mentre que en els pacients del Grup 2 no s'efectuà aquest tractament, considerant-los com a controls. A fi d'assegurar l'homogeneïtat d'ambdós grups en relació a l'estadi evolutiu del tumor o el grau de disfunció hepàtica prèviament a l'aleatorització, els malalts foren estratificats en 8 subgrups, en funció de la classificació d'Okuda (I vs II), PST basal (0 ó 1 vs 2) i mida del tumor (uninodular vs multinodular o massiu).

4.5.2. Mètode

L'EA es va realitzar d'acord a un esquema terapèutic comú, de manera similar a com s'ha explicat anteriorment. Breument, els malalts restaven ingressats a la Sala d'Hospitalització convencional del Servei d'Hepatologia, en dejú des de 6 hores abans del procediment i fins recuperar el peristaltisme intestinal. Durant aquest període es realitzà hidratació a través d'una via venosa central.

L'EA va consistir en la cateterització selectiva de l'artèria hepàtica sota control fluoroscòpic continu, a través de l'abordatge percutani d'una artèria perifèrica, habitualment l'artèria femoral dreta. Un cop identificats els nòduls tumorals, s'efectuà l'oclusió de l'artèria nutricia mitjançant la injecció de partícules de gelatina (cubs d'1x1 mm) i/o la col·locació d'una espiral metàl·lica per tal d'assegurar l'efecte isquèmic.

La resposta al tractament s'avaluà al cap d'un mes d'haver realitzat l'EA, mitjançant US, TC dinàmica i determinació dels nivells plasmàtics d'AFP.

L'absència de captació de contrast a l'àrea tumoral en la TC dinàmica es considerarà com indicatiu de necrosi tumoral. D'acord als criteris proposats per l'OMS (Miller *et al*, 1981), la resposta inicial al tractament es classificà com: 1) resposta completa: desaparició de totes les lesions tumorals; 2) resposta parcial: reducció superior al 50% de l'àrea tumoral basal; 3) absència de canvis: reducció inferior al 50% o increment inferior al 25% de l'àrea tumoral basal; 4) progressió: increment superior al 25% de l'àrea tumoral basal.

La sistemàtica de seguiment fou idèntica en ambdós grups de malalts, efectuant controls ambulatoris amb una periodicitat mínima de tres mesos, escurçant l'interval en cas que fos necessari d'acord a l'evolució del malalt. Aquests controls incloïen anamnesi i exploració física per tal d'avaluar la presència de descompensacions de l'hepatopatia de base o simptomatologia secundària al creixement tumoral, analítica (hemograma, funció renal i hepàtica, concentració plasmàtica d'AFP) i US abdominal. A més, cada 6 mesos s'efectuà una TC abdominal i una radiografia de tòrax. Per últim, cada 12 mesos es realitzà una gammagrafia òssia. En tots els controls s'avaluà el PST dels malalts com a índex del grau d'incapacitat física atribuïble al tumor.

El tractament de qualsevol descompensació de l'hepatopatia de base o complicació secundària al creixement tumoral fou idèntic en ambdós grup, seguint els criteris terapèutics establerts a la nostra Unitat. Quan no fou possible efectuar-lo en règim ambulatori, es procedí a l'ingrés hospitalari, enregistrant-ne la causa i la durada del mateix.

En els malalts sotmesos a EA que presentaven signes radiològics de persistència tumoral després d'haver efectuat aquest tractament, es valorà la possibilitat de realitzar una nova embolització. Així mateix, en els malalts amb resposta inicial al tractament favorable que desenvoluparen reactivació de la lesió tractada o aparició d'altres focus tumorals durant el seguiment, també s'avaluà repetir el procediment, seguint els mateixos criteris emprats per a la inclusió a l'estudi. En tots aquests casos, s'enregistrà el número de sessions efectuades i la duració de l'ingrés hospitalari.

Els criteris de progressió tumoral al llarg del seguiment foren: 1) augment del número de nòduls; 2) increment superior al 25% de l'àrea tumoral basal; 3) aparició de trombosi portal; 4) aparició de disseminació extrahepàtica; 5) increment superior al 50% dels nivells d'AFP basals.

4.5.3. Anàlisi estadística

L'anàlisi dels resultats s'ha efectuat a l'abril de 1994. L'homogeneïtat d'ambdós grups s'ha confirmat comparant els valors basals dels diferents paràmetres epidemiològics, clínics, analítics i relatius al tumor. La comparació de les variables qualitatives s'ha realitzat amb la prova de X^2 , aplicant la correcció de Yates quan fou necessari, mentre que les quantitatives s'han comparat mitjançant la prova de la t d'Student o la U de Mann-Whitney, segons fos o no paramètrica la seva distribució.

S'ha comparat la supervivència d'ambdós grups tant de manera global com subdividint els malalts en funció de l'estadi d'Okuda, la classificació de Child-Pugh i el PST basal. A més, també s'ha tingut en compte la progressió de la malaltia tumoral, l'aparició de descompensacions de l'hepatopatia subjacent i de complicacions relacionades amb el tumor, el requeriment d'ingrés hospitalari, i l'empitjorament del grau d'incapacitat física mesurat pel PST. Aquesta anàlisi s'ha efectuat construint les curves de probabilitat actuarial segons el mètode de Kaplan-Meier (Kaplan i Meier, 1958), considerant com a data d'inici el dia que s'efectuà l'arteriografia i/o EA. La comparació de les curves de probabilitat es realitzà mitjançant la prova de Mantel-Cox. Per últim, la comparació de la durada dels reingressos s'ha realitzat amb la prova de la t d'Student, mentre que el tipus de progressió tumoral i les causes de mort dels malalts de cada grup ho han estat amb la prova de X^2 .

Tots els càlculs s'han efectuat amb el paquet estadístic BMDP (Biomedical Data Package Statistical Software, 1981).

5. RESULTATS



5.1. Protocol 1. Utilitat de l'embolització arterial en el tractament del carcinoma hepatocel·lular avançat. Estudi en fase II

L'avaluació de l'efecte antitumoral de l'EA va poder-se realitzar en 47 malalts. En els 3 malalts restants, això no fou possible degut a que dos es perderen del seguiment immediatament després de l'alta hospitalària, mentre que l'altre va morir a conseqüència d'insuficiència hepàtica progressiva després de l'EA degut a l'aparició simultània de trombosi de la vena porta. Aquests tres casos han estat inclosos només en l'anàlisi de la tolerància i de la supervivència, però no en l'avaluació de la resposta inicial al tractament.

L'EA va consistir en tots els malalts en la injecció de partícules de gelatina. A més, en 37 malalts es va col·locar una espiral metàl·lica a fi de garantir l'oclusió completa de l'artèria nutrícia. En els 13 malalts restants això no fou possible degut a la posició adoptada pel catèter o per la proximitat de l'artèria gastro-duodenal (11 casos), o per haver-se produït una dissecció de l'íntima arterial (2 casos). No obstant, cal assenyalar que, en aquests darrers malalts, la pròpia dissecció es comportà com oclusió proximal de l'artèria.

La interrupció del flux de l'artèria hepàtica fou total en 43 malalts. En els altres 7 pacients, la lesió persistia parcialment irrigada després de l'EA degut a l'existència d'anomalies de la vascularització hepàtica que impedièen l'anul·lació completa del flux.

5.1.1. Tolerància i efectes indesitjables

Quaranta-quatre dels 50 malalts (88%) van desenvolupar una síndrome postembolització, la qual va consistir en febre, dolor abdominal i nàusees. Tanmateix, a la majoria de malalts aquesta simptomatologia es va autolimitar en menys d'una setmana. També s'observà una discreta alteració de l'analítica hepàtica, que consistí en un augment dels nivells plasmàtics de bilirrubina, ASAT i ALAT juntament a un descens de la taxa de protrombina. Aquestes alteracions també es normalitzaren en el transcurs d'una setmana. Per altra banda, 3 pacients van morir després de l'EA degut a la progressió del tumor i/o a l'empitjorament de la funció hepàtica. En un d'aquests casos, com ja s'ha assenyalat anteriorment, l'EA va coincidir amb el desenvolupament d'una trombosi de la vena porta per invasió tumoral, el que comportà el desenvolupament d'un quadre d'insuficiència hepàtica greu.

Altres manifestacions menys freqüents secundàries a l'EA foren ascites fàcilment controlable amb diürètics (3 casos), hemorràgia digestiva secundària a ruptura de varices esofàgiques (1 cas) i insuficiència renal transitòria (1 cas).

A més, l'EA va aconseguir millorar l'estat general i el grau d'incapacitat física de la majoria de malalts. Així, 8 dels 17 malalts amb PST 1 abans del tractament assoliren el grau 0 després de l'alta hospitalària.

5.1.2. Efecte antitumoral

A l'avaluació efectuada un mes després de l'EA, 38 (81%) malalts presentaven una resposta favorable al tractament, amb reducció de l'àrea tumoral superior al 50%. En els 9 (19%) malalts restants es va considerar que el tractament havia fracassat, ja sigui perquè no s'observaren canvis (reducció inferior al 50% o augment inferior al 25% de l'àrea tumoral) o perquè el tumor progressà.

Només 29 pacients presentaven nivells plasmàtics d'AFP elevats immediatament abans de l'EA. En 23 d'ells es va observar una important reducció d'aquests valors després d'efectuar el tractament, mentre que en dos malalts no es modificaren. En els 4 casos restants, els nivells d'AFP augmentaren coincidint amb l'absència de resposta a l'embolització.

5.1.3. Recidiva tumoral

La mediana de seguiment del grup de 38 malalts amb resposta favorable al tractament fou de 21 mesos (límits: 5-57 mesos). Durant aquest període només 3 malalts van mantenir la resposta, mentre que els altres 35 pacients van desenvolupar nous nòduls tumorals o revascularització de les lesions tractades. La mediana de duració de la resposta fou de 12 mesos (límits: 2-39 mesos). Com es pot observar a la Figura 1.3, la probabilitat de manteniment de la resposta al dos anys de l'EA es situa al voltant del 10%. Malauradament, i donat que la reactivació de la malaltia neoplàstica va coincidir amb l'empitjorament de l'estat general dels

pacients i/o amb la constatació de disseminació tumoral extrahepàtica, només es pogueren reembolitzar 9 dels 35 malalts.

5.1.4. Supervivència

Trenta-set dels 50 malalts (74%) inclosos en el present Protocol moriren després d'una mediana de seguiment de 20 mesos (límits: 1-57 mesos). En tots els casos menys un, la causa de la mort fou el deteriorament de la funció hepàtica, habitualment com a conseqüència de progressió del tumor.

La mediana de supervivència de la sèrie global de 50 malalts fou 20 mesos, siguent la supervivència al primer i segon any del 65% (IC 95%: 52-78) i 38% (IC 95%: 24-51), respectivament (Figura 1.4). No s'observaren diferències ni en relació al tipus d'embolització realitzada (distal amb gelatina *versus* distal més la col·locació proximal d'una espiral; $p > 0.2$) ni al grau d'oclusió aconseguit després del tractament ($p > 0.2$).

Per últim, la comparació de la supervivència real amb la supervivència estadísticament esperada d'acord al model matemàtic [42% (IC 95%: 37-48) al primer any i 20% (IC 95%: 16-24) al segon any] indica que l'EA millora significativament ($p < 0.01$) el pronòstic dels malalts amb CHC avançat (Figura 1.4).

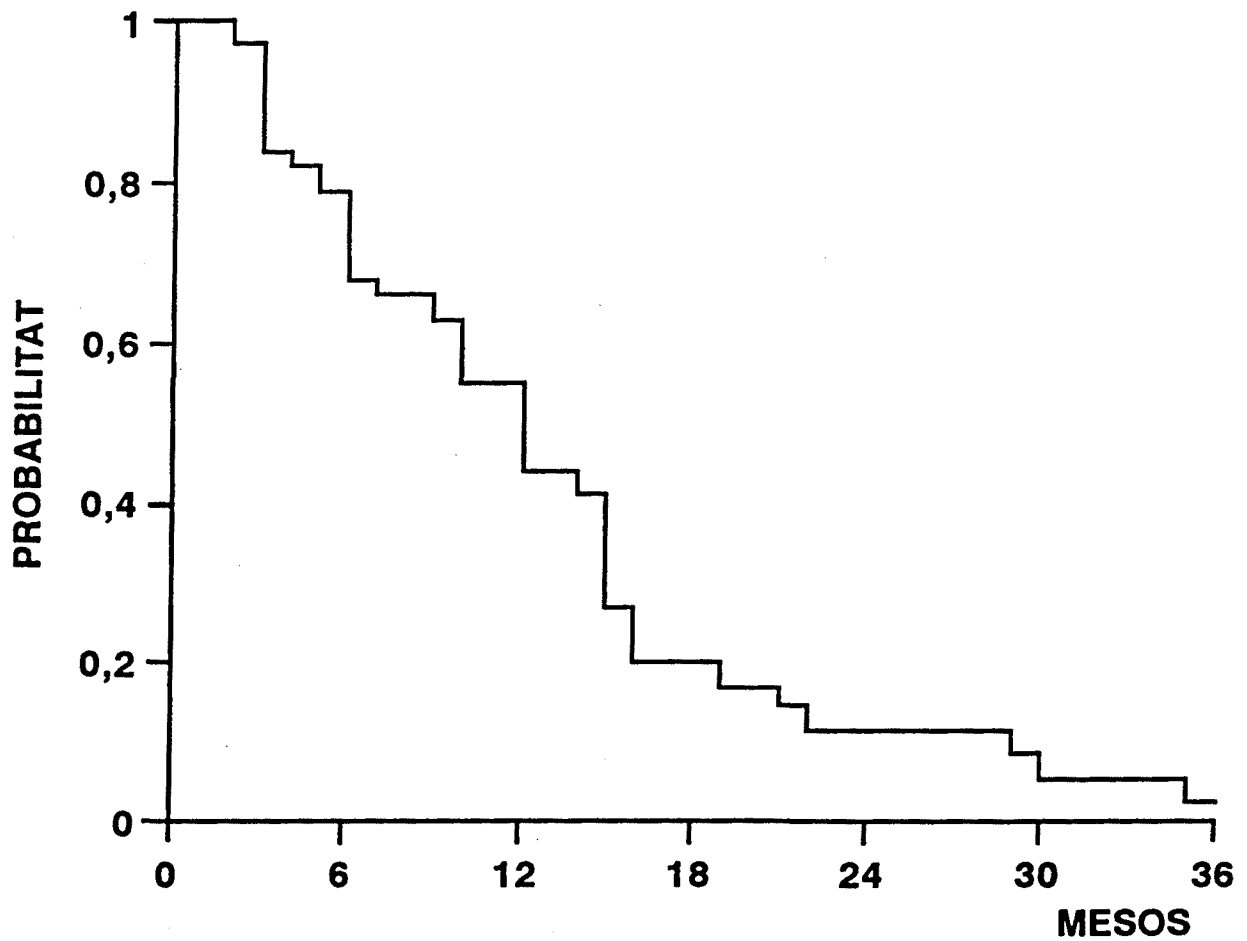


Figura 1.3. Probabilitat de manteniment de la resposta en els 38 malalts que presentaren una resposta favorable a l'embolització arterial.

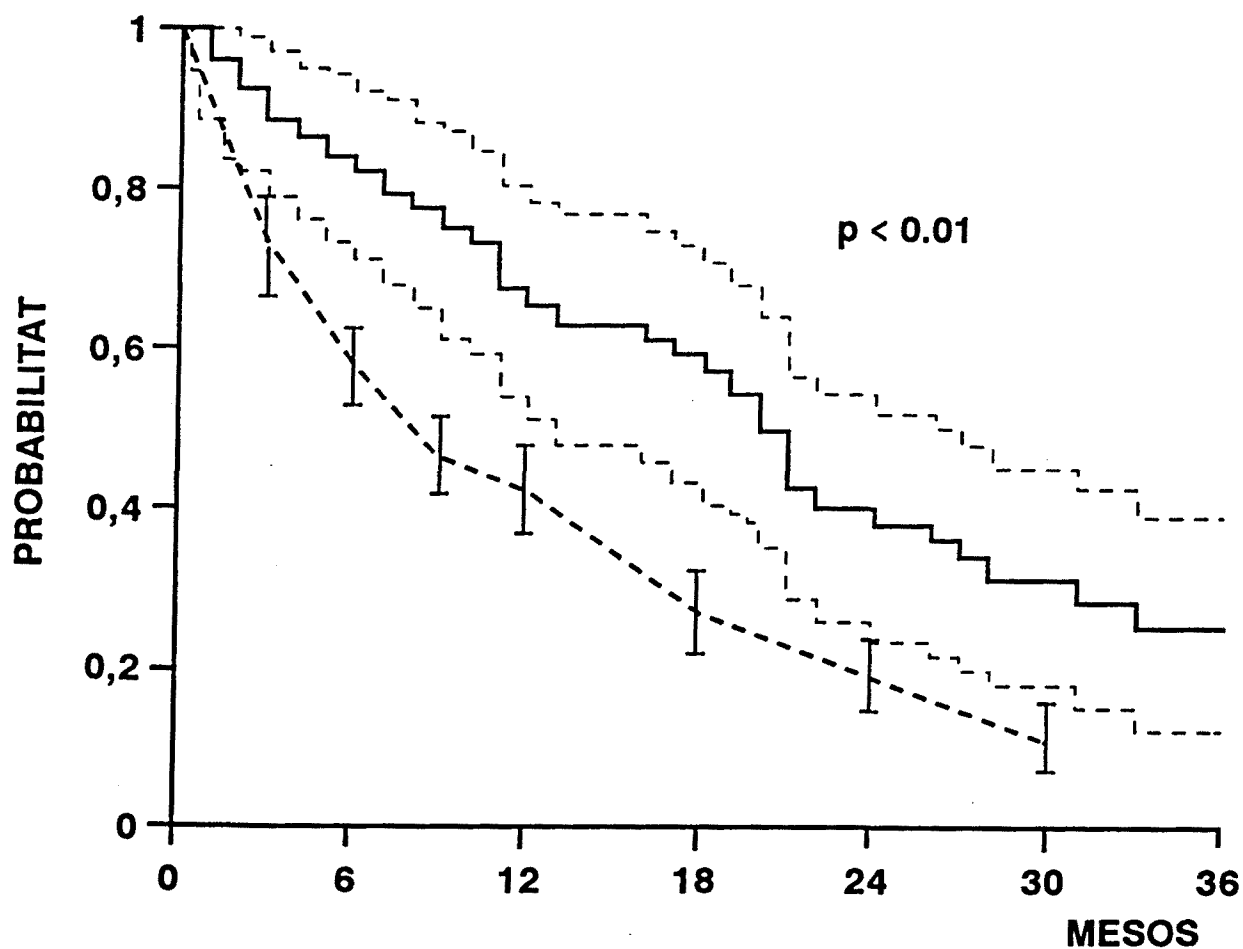


Figura 1.4. Probabilitat actuarial de supervivència dels malalts sotmesos a embolització arterial (línia contínua, amb IC 95% representat amb línia discontinua) comparada amb la supervivència esperada d'acord al model matemàtic (línia discontinua, amb IC 95% representat per segments verticals).

5.2. Protocol 2. Determinació dels factors predictius de la resposta inicial i de la supervivència en el tractament del carcinoma hepatocel·lular mitjançant embolització arterial

5.2.1. Factors predictius de la resposta inicial al tractament

En tres casos no es va poder avaluar adequadament la resposta al tractament, ja sigui perquè no acudiren al primer control (dos pacients) o perquè morí després de l'EA degut al desenvolupament simultani de trombosi portal (1 cas). Dels 47 malalts restants, 38 (81%) van presentar una resposta favorable a l'EA, mentre que en els altres 9 (19%) es considerà que el tractament havia fracassat.

En relació a la resposta inicial al tractament, assoliren significació estadística a l'anàlisi univariant els següents paràmetres: PST basal previ a l'EA, la presència de síndrome tòxica, els nivells plasmàtics de sodi, l'estadi evolutiu segons la classificació d'Okuda i els nivells plasmàtics d'AFP previs a l'EA (Taula 2.3). D'aquestes, es correlacionaren de manera independent amb una resposta inicial al tractament favorable la conservació del PST (estadi 0 ó 1), la no elevació de la concentració plasmàtica basal d'AFP i la normalitat de la concentració plasmàtica basal de sodi (Taula 2.4).

5.2.2. Factors pronòstics de supervivència

Trenta-set del 50 malalts (74%) inclosos en el present Protocol moriren després d'una mediana de seguiment de 20 mesos (límits: 1-57 mesos), la pràctica totalitat d'aquests com a conseqüència d'insuficiència hepatocel·lular secundària a progressió tumoral. La probabilitat actuarial de supervivència al primer i segon any fou del 65% i 38%, respectivament (**Figura 2.1**).

Les variables que assoliren significació estadística a l'anàlisi univariant en relació a la supervivència foren la resposta inicial al tractament ($p < 0.0001$), el PST basal dels malalts ($p < 0.0001$), els nivells plasmàtics d'AFP previs a l'EA ($p < 0.001$) i la presència de síndrome tòxica ($p < 0.02$). D'aquestes, la normalitat dels nivells plasmàtics d'AFP i la conservació del PST (0 ó 1) es correlacionaren de manera independent amb una major supervivència segons el model pronòstic basal (**Taula 2.5**). Per altra banda, quan s'afegiren les variables referents al seguiment (model pronòstic evolutiu), els factors que permetien predir una major supervivència foren la resposta inicial al tractament favorable i la conservació del PST (**Taula 2.6**). La **Figura 2.2** mostra la supervivència dels malalts quan s'estratifiquen segons aquestes dues variables pronòstiques.

Taula 2.3 Variables associades a la resposta inicial a l'embolització arterial (anàlisi univariant)

| | Resposta favorable (n = 38) | Fracàs terapèutic (n = 9) | p |
|---|--------------------------------|------------------------------|--------|
| <i>Performance status test</i> (0/1/2) | 24 / 13 / 1 | 2 / 3 / 4 | <0.005 |
| Síndrome tòxica (si/no) | 2 / 36 | 4 / 5 | <0.01 |
| Sodi plasmàtic (mEq/L) | 139 ± 3 | 136 ± 3 | <0.01 |
| Estadi d'Okuda (I/II) | 23 / 15 | 2 / 7 | <0.05 |
| Alfa-fetoproteïna ($\leq 100 / > 100$ ng/mL) | 27 / 11 | 3 / 6 | <0.05 |

Taula 2.4 Factors predictius de la resposta inicial al tractament (anàlisi multivariant).

| Variables | Coefficient de regressió | Error estàndard | X ² | p |
|--------------------------------|--------------------------|-----------------|----------------|--------|
| <i>Performance status test</i> | (1) 0.4815 | 0.849 | 11.092 | <0.005 |
| | (2) 1.2786 | 1.046 | | |
| Alfa-fetoproteïna | 1.7213 | 0.772 | 4.391 | <0.05 |
| Sodi plasmàtic | - 0.4013 | 0.217 | 4.111 | <0.05 |

Taula 2.5 Factors predictius de supervivència segons el model pronòstic basal.

| Variables | Coefficient de regressió | Error estàndard | X ² | p |
|--------------------------------|--------------------------|-----------------|----------------|-------|
| <i>Performance status test</i> | 1.1725 | 0.3401 | 11.296 | 0.001 |
| Alfa-fetoproteïna | 2.0031 | 0.4991 | 9.920 | 0.002 |

Taula 2.6 Factors predictius de supervivència segons el model pronòstic evolutiu.

| Variables | Coefficient de regressió | Error estàndard | X ² | p |
|--------------------------------|--------------------------|-----------------|----------------|--------|
| Resposta inicial | - 2.2480 | 0.8385 | 16.717 | <0.001 |
| <i>Performance status test</i> | 0.8699 | 0.3801 | 5.383 | 0.02 |

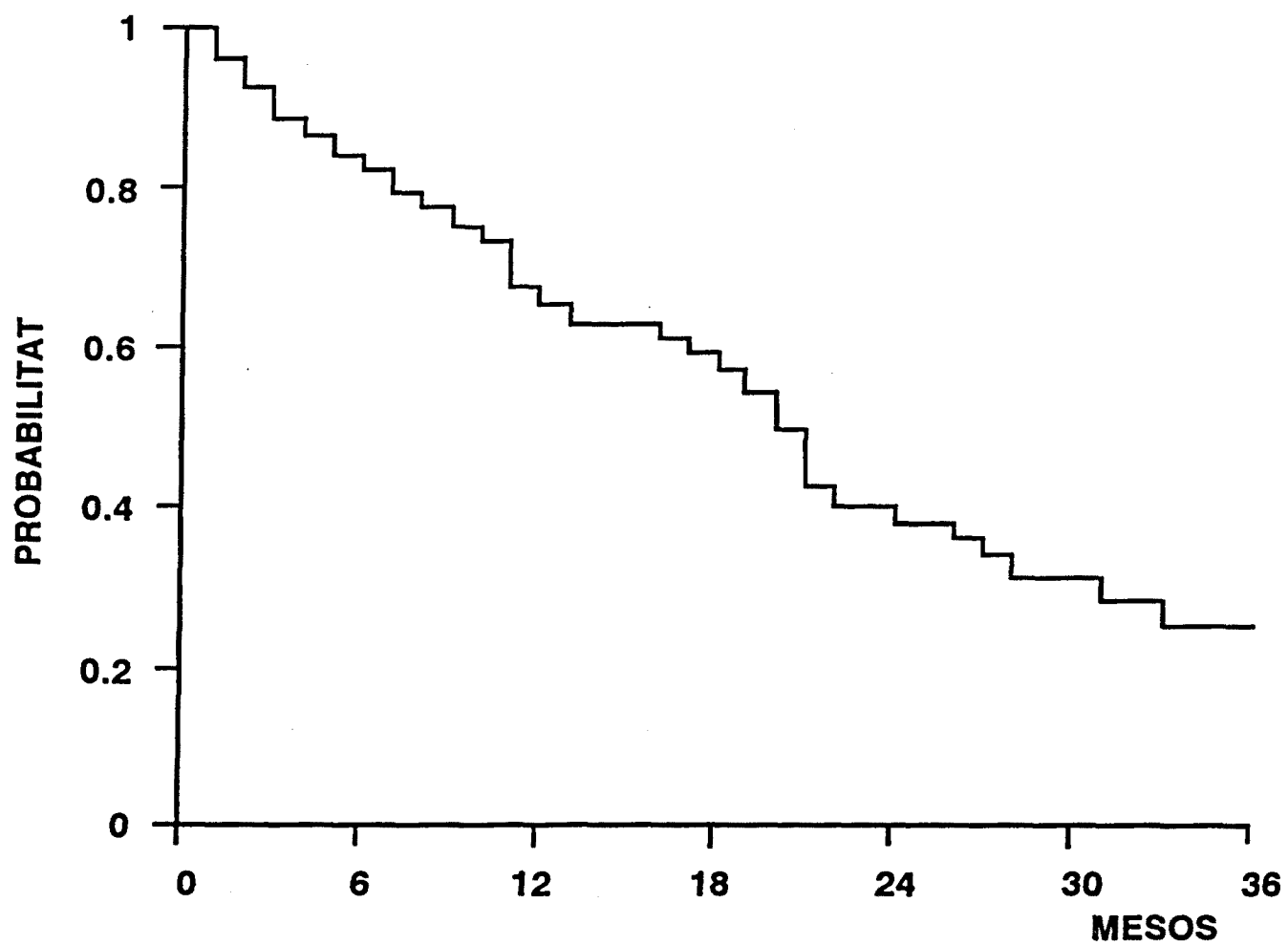


Figura 2.1 Probabilitat actuarial de supervivència dels 50 malalts sotmesos a embolització arterial.

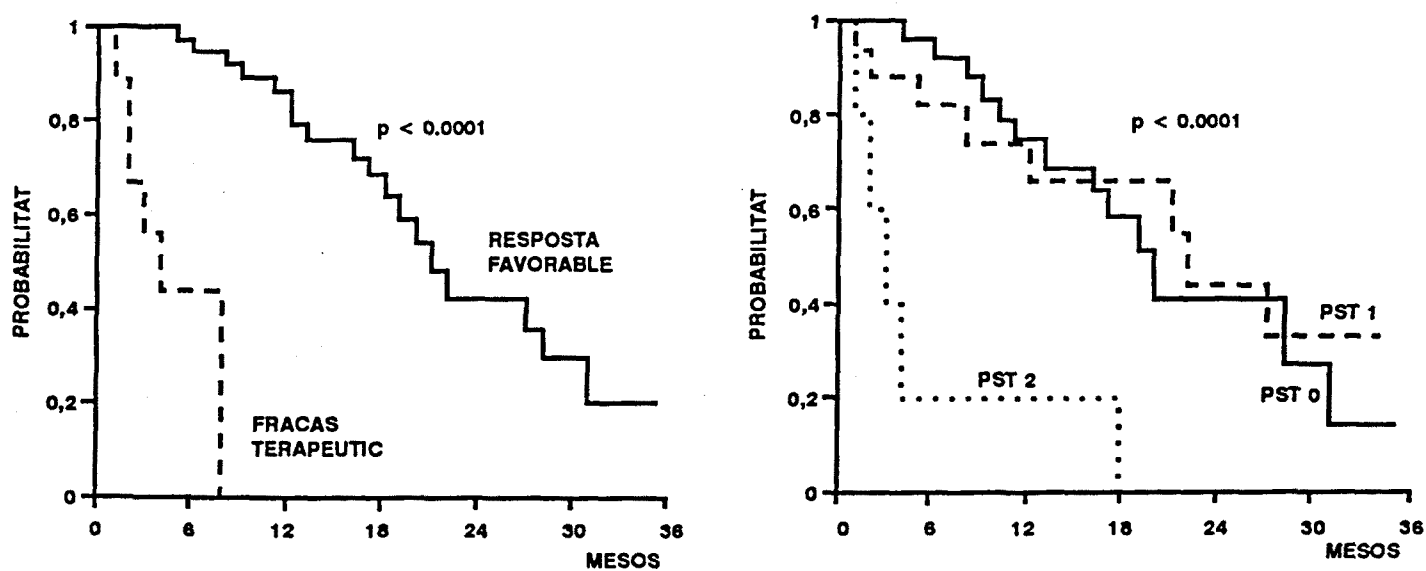


Figura 2.2 Supervivència dels malalts sotmesos a embolització arterial subdividits d'acord a la resposta inicial al tractament (gràfic de l'esquerra) i al *Performance status test* (gràfic de la dreta).

5.3. Protocol 3. Efecte de l'embolització de l'artèria hepàtica sobre l'hemodinàmica sistèmica i esplàcnica en malalts cirròtics amb hipertensió portal portadors d'un carcinoma hepatocel·lular

L'EA va ésser ben tolerada en tots els malalts, no constatant-se cap complicació major relacionada amb el procediment. No obstant, s'observà un discret empitjorament de la funció hepàtica després de l'EA (Taula 3.1), que es normalitzà gradualment en el transcurs dels dies següents.

5.3.1. Efectes de l'embolització arterial sobre l'hemodinàmica esplàcnica i sistèmica

En condicions basals, tots els malalts presentaven un gradient de pressió portal superior a 6 mmHg. Així mateix, com és habitual en els pacients cirròtics amb hipertensió portal, el cabal cardíac estava augmentat, i la PAM i la RVS disminuïdes (Taula 3.2).

Després de l'oclusió de l'artèria hepàtica mitjançant l'embolització es constatà un descens significatiu del gradient de pressió portal (reducció del $17.5 \pm 18\%$, $p < 0.0001$). Això s'aconseguí a expenses d'un descens de la PSHE ($10 \pm 14\%$, $p < 0.005$) simultàniament a un lleuger augment de la PSHL ($13 \pm 29\%$, $p < 0.01$) (Taula 3.2). La Figura 3.1 mostra les variacions individuals de la PSHE, PSHL i del gradient de pressió portal. Per altra banda, el FSH total no disminuí,

mentre que el FSAz augmentà de manera significativa ($22 \pm 30\%$, $p < 0.02$) (Taula 3.2).

Les pressions cardio-pulmonars i el cabal cardíac no es modificaren després de l'EA, mentre que la PAM disminuí significativament (descens del $6 \pm 10\%$, $p < 0.005$). Així mateix, les RVS experimentaren un lleuger descens que no assolí la significació estadística (Taula 3.2).

Finalment, no s'observaren diferències respecte a cap dels paràmetres de l'hemodinàmica esplàcnica o sistèmica esmentats quan es subdividiren els malalts d'acord al número de branques de l'artèria hepàtica ocluídes (una o ambdues), el grau d'oclusió obtingut després de l'EA (total o parcial) o el tipus d'embolització efectuat (distal i proximal a l'hora, o tan sols distal).

5.3.2. Efectes de l'embolització arterial sobre la funció hepàtica

La Taula 3.3 resumeix els efectes de l'EA sobre la funció hepàtica. En aquest sentit, cal esmentar que tant l'extracció hepàtica com l'aclariment hepàtic del verd d'indocianina augmentaren, encara que sense assolir la significació estadística. Per altra banda, l'aclariment intrínsec del verd d'indocianina s'incrementà significativament ($18.5 \pm 31\%$, $p < 0.02$).

Tampoc s'observaren diferències en relació a cap d'aquests paràmetres de funció hepàtica quan es subdividiren els malalts d'acord al número de branques de

l'artèria hepàtica ocluídes (una o ambdues), el grau d'oclusió obtingut després de l'EA (total o parcial) o el tipus d'embolització efectuat (distal i proximal a l'hora, o únicament distal).

Taula 3.1 Dades clíniques i analítiques dels malalts inclosos en l'estudi, tant en condicions basals previ a l'embolització arterial com 8 dies després de realitzar aquest tractament.

| | Basal | Post-embolització |
|---------------------------|-----------|-------------------|
| Presència d'ascites | 3 (12%) | 5 (20%) |
| Bilirrubina (mg/dL) | 1.4 ± 0.8 | 2.0 ± 1.9 |
| ASAT (UI/L) | 137 ± 117 | 164 ± 149 |
| ALAT (UI/L) | 113 ± 133 | 163 ± 121 |
| Taxa de protrombina (%) | 81 ± 16 | 68 ± 21 |
| Albúmina plasmàtica (g/L) | 38 ± 4 | 35 ± 5 |
| BUN (mg/dL) | 21 ± 9 | 16 ± 7 |
| Creatinina (mg/dL) | 1.1 ± 0.4 | 1.0 ± 0.3 |

Taula 3.2 Efecte de l'embolització arterial sobre l'hemodinàmica sistèmica i esplàcnica.

| | Basal | Post-EA | p |
|---------------------------------|-------------|-------------|---------|
| FC (batec/min) | 79 ± 10 | 79 ± 13 | ns |
| PAM (mmHg) | 99 ± 16 | 92 ± 12 | <0.005 |
| PAD (mmHg) | 2.9 ± 2.1 | 3.1 ± 2.7 | ns |
| PAP (mmHg) | 14.2 ± 4.1 | 13.4 ± 4.3 | ns |
| PCP (mmHg) | 7.3 ± 3.8 | 6.5 ± 4.4 | ns |
| Cabal cardíac (L/min) | 7.2 ± 1.7 | 7.1 ± 1.5 | ns |
| RVS (dyn*sec*cm ⁻⁵) | 1128 ± 413 | 1051 ± 292 | ns |
| PSHE (mmHg) | 21.8 ± 5.9 | 19.9 ± 6.5 | <0.005 |
| PSHL (mmHg) | 6.1 ± 2.6 | 6.8 ± 3.3 | <0.01 |
| Gradient portal (mmHg) | 15.7 ± 5.1 | 13.1 ± 5.2 | <0.0001 |
| FSAz (L/min) | 0.49 ± 0.22 | 0.58 ± 0.25 | <0.02 |
| FSH (L/min) | 1.39 ± 0.45 | 1.53 ± 0.77 | ns |

FC: freqüència cardíaca; PAM: pressió arterial mitjana; PAD: pressió de l'aurícula dreta; PAP: pressió de l'artèria pulmonar; PCP: pressió capil·lar pulmonar; RVS: resistència vascular sistèmica; PSHE: pressió suprahepàtica enclavada; PSHL: pressió suprahepàtica lliure; FSAz: flux sanguini de la vena àziga; FSH: flux sanguini hepàtic.

Taula 3.3 Efecte de l'embolització arterial sobre la funció hepàtica.

| | Basal | Post-EA | p |
|-------------------------------|-------------|-------------|-------|
| Extracció ICG | 0.31 ± 0.15 | 0.33 ± 0.18 | ns |
| Aclariment hepàtic (mL/min) | 246 ± 88 | 283 ± 135 | ns |
| Aclariment intrínsec (mL/min) | 307 ± 144 | 364 ± 207 | <0.02 |

ICG: verd d'indocianina.

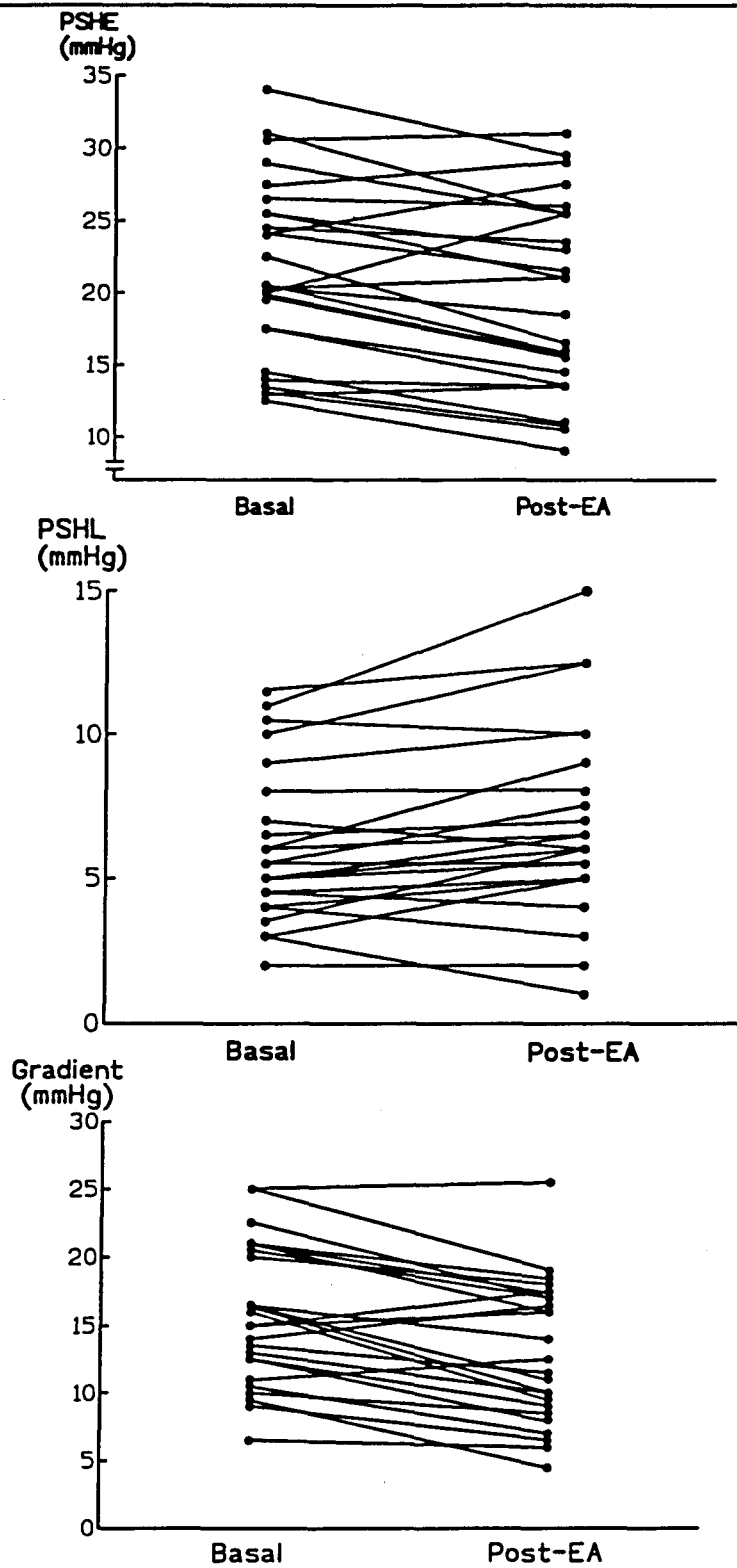


Figura 3.1 Variacions individuals de la pressió suprahepàtica d'enclavament (PSHE), pressió suprahepàtica lliure (PSHL) i gradient de pressió portal després de l'embolització arterial.

5.4. Protocol 4. Utilitat de l'antibioteràpia profilàctica en la prevenció de les complicacions infeccioses després de l'embolització arterial

Ambdós grups de malalts eren idèntics en el moment de l'aleatorització, tant en relació a les característiques epidemiològiques, recompte basal de leucòcits, funció hepàtica com a l'estadi tumoral (Taula 4.2). Així, 31 malalts del Grup 1 i 30 del Grup 2 corresponien al grup A de la classificació de Child-Pugh. A més, d'acord a la classificació d'Okuda, 25 malalts del Grup 1 i 30 del Grup 2 pertanyien a l'estadi I. Per altra banda, no s'observaren diferències en relació al PST dels malalts, el qual reflecteix el grau d'incapacitat física com a conseqüència de la malaltia neoplàstica. Finalment, tampoc existiren diferències en relació al tipus d'embolització (gelatina solament vs gelatina més espiral) i nivell de l'obstrucció (branca dreta o esquerra de l'artèria hepàtica vs tronc comú).

Dotze dels 37 malalts (32%) del Grup 1 i 13 dels 38 (34%) del Grup 2 van desenvolupar febre $> 38^{\circ}\text{C}$ després de l'EA. La duració mitjana de la febre (2.4 ± 1.1 dies vs 2.9 ± 1.7 dies) i la temperatura màxima assolida ($38.4 \pm 0.3^{\circ}\text{C}$ vs $38.5 \pm 0.3^{\circ}\text{C}$) no foren diferents en els dos grups. En cap cas s'acompanyà de calfreds o inestabilitat hemodinàmica, siguent tots els cultius dels diferents líquids biològics negatius. En un malalt del Grup 1 i en tres del Grup 2 se sospità la presència d'una infecció bacteriana, la qual cosa condicionà que es modifiqués o s'iniciés l'administració d'antibiòtics, respectivament. En dos d'ells (un de cada grup), el nou esquema terapèutic es va interrompre degut a la desaparició de la febre juntament a la negativitat dels cultius. En els dos casos restants es

diagnosticà la presència d'una infecció urinària baixa (sediment d'orina patològic amb urinocultiu negatiu) i sinusitis, respectivament. En ambdós casos, la febre va desaparèixer durant els tres primers dies després de l'EA. No s'observaren complicacions infeccioses majors atribuïbles al procediment en cap dels malalts. Tampoc existiren diferències entre els dos grups en relació a l'increment del recompte de leucòcits ($103 \pm 158\%$ vs $71 \pm 67\%$, ns) o de polimorfonuclears ($179 \pm 207\%$ vs 136 ± 119 , ns). Per últim, la duració mitjana de l'hospitalització després de l'EA fou similar en els dos grups (5.7 ± 2.9 dies vs 5.3 ± 2.5 dies, ns).

La Taula 4.3 mostra les variables que es relacionaren de manera significativa o quasi bé significativa amb l'aparició de febre $> 38^{\circ}\text{C}$ després de l'EA a l'anàlisi univariant. Tanmateix, l'anàlisi de regressió logística demostrà que l'obtenció de necrosi tumoral extensa era l'únic paràmetre que s'associava de manera independent amb el desenvolupament de febre (coeficient de regressió = -0.9359 ; $p < 0.02$).

Taula 4.2 Característiques basals dels malalts inclosos a l'estudi (*).

| | Grup 1 (n = 37) | Grup 2 (n = 38) |
|--|--------------------|--------------------|
| Edat (anys) | 60 ± 9 | 61 ± 8 |
| Sexe (home / dona) | 32 / 5 | 30 / 8 |
| Etiologia | | |
| Post-hepatitis | 26 | 32 |
| Criptogenètica | 10 | 3 |
| Alcohol | 1 | 3 |
| Mida del tumor | | |
| uninodular ≤ 5 cm | 3 | 2 |
| uninodular > 5 cm | 5 | 1 |
| multinodular | 29 | 34 |
| difús | - | 1 |
| Presència de ascites | 7 (19%) | 8 (21%) |
| Child-Pugh (A/B) | 31 / 6 | 30 / 8 |
| Estadi d'Okuda (I/II) | 25 / 12 | 30 / 8 |
| <i>Performance status test</i> (0/1/2) | 27 / 8 / 2 | 23 / 15 / - |
| Recompte de leucòcits (10 ⁹ /L) | 5.2 ± 2.1 | 4.8 ± 2.1 |
| Bilirrubina (mg/dL) | 1.3 ± 0.8 | 1.3 ± 0.7 |
| Taxa de protrombina (%) | 78 ± 15 | 79 ± 16 |
| Albúmina plasmàtica (g/L) | 36 ± 5 | 37 ± 5 |

Taula 4.2 (cont) Característiques basals dels malalts inclosos a l'estudi (*).

| | Grup 1 (n = 37) | Grup 2 (n = 38) |
|---------------------------|--------------------|--------------------|
| Alfa-fetoproteïna (ng/mL) | | |
| ≤ 10 | 15 | 12 |
| 11-100 | 7 | 15 |
| > 100 | 15 | 11 |
| Tipus d'embolització | | |
| Gelatina | 18 | 16 |
| Gelatina + espiral | 19 | 22 |
| Nivell de l'oclusió | | |
| Branca dreta o esquerra | 11 | 20 |
| Tronc principal | 26 | 18 |

(*) No existiren diferències estadísticament significatives entre els dos grups en relació a cap d'aquests paràmetres basals.

Taula 4.3 Variables que es relacionaren de manera significativa o quasi bé significativa amb el desenvolupament de febre superior a $> 38^{\circ}\text{C}$ després de l'embolització arterial.

| | Febre (n = 25) | No febre (n = 50) | p |
|--|-------------------|----------------------|--------|
| ALAT (%) (*) | 245 ± 366 | 81 ± 225 | 0.06 |
| Taxa de protrombina (%) (*) | -15 ± 14 | -6 ± 14 | <0.02 |
| <i>Performance status test</i> (0/1/2) | 11 / 13 / 1 | 39 / 10 / 1 | <0.02 |
| Tipus d'embolització | | | |
| Gelatina | 9 | 32 | <0.03 |
| Gelatina + espiral | 16 | 18 | |
| Reducció de la mida tumoral $> 50\%$ | 14/22 (64%) | 10/39 (27%) | <0.01 |
| Necrosi tumoral | 19/22 (86%) | 19/39 (49%) | <0.005 |

(*) calculat com a percentatge de canvi: (valor post-EA - valor pre-EA) / valor pre-EA.

5.5. Protocol 5. Utilitat de l'embolització arterial en el tractament del carcinoma hepatocel·lular avançat. Estudi controlat i aleatoritzat

En el període comprès entre gener de 1992 i març de 1994, s'han inclòs 80 malalts cirròtics consecutius portadors d'un CHC no tributari de tractament quirúrgic ni d'injecció intratumoral d'alcohol etílic. Després de l'aleatorització, el Grup 1 quedà constituït per 40 malalts sotmesos a EA, mentre que el Grup 2 estava format per 40 pacients control, no sotmesos a aquest procediment. Les característiques dels dos grups es resumeixen a la Taula 5.1.

Ambdós grups de malalts eren similars en relació a l'edat, sexe, etiologia i temps d'evolució de la cirrosi hepàtica subjacent, i grau de disfunció hepatocel·lular (Taula 5.1). Tampoc existiren diferències en relació a l'estadi evolutiu del tumor, tant pel que fa a la mida i l'extensió tumoral com als nivells plasmàtics d'AFP. La distribució dels malalts segons la classificació de Child-Pugh i la d'Okuda, així com el seu PST basal fou idèntic en els dos grups.

5.5.1. Tipus d'embolització, nivell de l'obstrucció i grau d'oclusió assolit

L'EA va consistir en la injecció de partícules de gelatina en tots els malalts, col·locant, a més, en la meitat d'ells, una espiral metàl·lica per tal d'intensificar l'efecte isquèmic. En 23 (58%) malalts es va ocloure una sola branca de l'artèria

hepàtica (20 dreta i 3 esquerra), mentre que en els 17 (42%) malalts restants s'obstruïren ambdues branques o el tronc comú de l'artèria hepàtica.

El grau d'oclusió assolit fou total en 39 (97%) malalts, observant en el malalt restant que la lesió persistia parcialment irrigada després de l'EA degut a l'existència d'una anomalia de la vascularització hepàtica que impedia l'anul·lació completa del flux arterial.

5.5.2. Tolerància i efectes indesitjables

L'EA fou ben tolerada per tots els malalts, essent la mortalitat relacionada amb el procediment nul·la. La majoria desenvoluparen l'anomenada síndrome post-embolització, la qual es caracteritzà per la presència de dolor abdominal a l'hipocondri dret, nàusees, vòmits, i febre, sempre amb una durada inferior als tres dies. Tan sols un malalt va presentar ascites que es controlà fàcilment amb l'administració de diürètics. No existí cap altra descompensació de l'hepatopatia subjacent o complicació atribuïble a l'EA.

Així mateix, i de manera pràcticament constant, s'observà elevació dels enzims de citolisi i colestasi, així com un discret augment de la bilirrubina sèrica i un descens de la concentració plasmàtica d'albumina i de la taxa de protrombina. Aquestes alteracions es normalitzaren totalment al cap de 7 dies.

5.5.3. Efecte antitumoral

L'avaluació de la resposta terapèutica inicial efectuada al mes de l'EA posà en evidència una reducció superior al 50% de l'àrea tumoral basal en 25 (62%) malalts. En altres 13 (32%) malalts no s'observà cap modificació significativa de la mida del tumor, mentre que en els dos (6%) malalts restants es demostrà progressió del tumor.

Per altra banda, en 33 (83%) malalts sotmesos a EA es constatà una extensa necrosi tumoral. Tanmateix, malgrat la suposada anul·lació completa de flux de l'artèria nutrícia del tumor, s'observà persistència de captació de contrast a la TC dinàmica en 14 (36%) malalts.

5.5.4. Supervivència

Després d'una mediana de seguiment de 10 mesos (límits: 2 - 26 mesos) en el Grup 1 i de 11 mesos (límits: 1 - 25 mesos) en el Grup 2, han mort 9 (23%) i 11 (27%) malalts, respectivament. En aquest sentit, la probabilitat de supervivència a 1 i 2 anys en el grup de malalts tractats amb EA (74% i 60%, respectivament) fou similar a la del grup control (75% i 56%, respectivament) (Figura 5.1). Així mateix, tampoc s'observaren diferències entre ambdós grups en relació a la supervivència quan es subdividiren els malalts en funció de l'estadi d'Okuda (I o II), la classificació de Child-Pugh (A o B) o el PST basal (0, 1 ó 2). Per altra banda, les causes de mort també foren similars en els dos grups de malalts (Taula 5.2).

5.5.5. Progressió tumoral

Al llarg del seguiment, s'evidencià progressió tumoral en 20 dels 40 malalts (50%) del Grup 1 tractats mitjançant EA i en 33 dels 40 malalts (83%) del Grup 2 control. Així, la probabilitat actuarial de progressió del tumor fou significativament més baixa en el grup control que en el grup de malalts sotmesos a EA (57% vs 89% a l'any, respectivament; $p < 0.002$) (Figura 5.2).

Per altra banda, la probabilitat de disseminació extrahepàtica fou similar en ambdós grups de malalts (Grup 1: 21% vs Grup 2: 15%, a l'any; $p = 0.65$). Tanmateix, l'aparició de trombosi de la vena porta fou discretament més elevada en el grup de malalts tractats amb EA que en els malalts del grup control, sense assolir significació estadística (a l'any: 29% vs 12%, respectivament; $p = 0.17$).

Deu (25%) malalts del Grup 1 foren sotmesos a re-embolització durant el seguiment, degut a l'aparició de nous focus tumorals o a la revascularització de les lesions prèviament tractades.

5.5.6. Descompensacions i complicacions durant el seguiment

No s'observaren diferències estadísticament significatives entre els dos grups de malalts en relació a la probabilitat de desenvolupar ascites ($p = 0.88$), icterícia ($p = 0.89$), encefalopatia hepàtica ($p = 0.82$), infeccions bacterianes ($p = 0.28$) o

hemorràgia digestiva per ruptura de varices esofago-gàstriques ($p = 0.11$) al llarg del seguiment.

Per altra banda, mentre el desenvolupament de síndrome tòxica fou similar en ambdós grups, la probabilitat de presentar dolor abdominal al llarg del seguiment fou significativament menor en el grup de malalts tractats amb EA que en el grup control (a l'any: 15% vs 47%, respectivament; $p < 0.01$) (Figura 5.3). Així mateix, la probabilitat actuarial de presentar alguna manifestació secundària a la progressió del tumor (descompensació de l'hepatopatia subjacent, dolor abdominal o síndrome tòxica) també fou significativament menor en el grup sotmès a EA (a l'any: 36% vs 62%, respectivament; $p < 0.05$) (Figura 5.4).

Tanmateix, no s'observaren diferències entre ambdós grups de malalts en relació a la probabilitat de reingrés hospitalari (Grup 1: 34% vs Grup 2: 35%, a l'any; $p = 0.77$) o al temps d'hospitalització al llarg del seguiment (4.6 ± 8.7 dies vs 4.7 ± 8.4 dies, respectivament; $p = 0.97$).

5.5.7. Capacitat física

L'evolució del grau de capacitat física al llarg del seguiment es valorà mitjançant el *Performance status test* (escala ECOG). Així, la probabilitat de mantenir el PST basal fou significativament més elevada en el grup de malalts tractats mitjançant EA que en el grup control (a l'any: 67% vs 37%, respectivament; $p < 0.05$) (Figura 5.5). Aquesta diferència fou deguda,

fonamentalment, al subgrup de malalts que presentaven PST 0 en el moment de la inclusió a l'estudi (a l'any: 82% vs 48%, respectivament; $p < 0.02$).

Taula 5.1 Característiques basals dels malalts inclosos en el Protocol 5 (*).

| | Grup 1 (n = 40) | Grup 2 (n = 40) |
|----------------------------------|--------------------|--------------------|
| Edat (anys) | 61 ± 9 | 64 ± 8 |
| Sexe (home / dona) | 29 / 11 | 31 / 9 |
| Etiologia de la cirrosi hepàtica | | |
| virus de l'hepatitis C | 29 | 32 |
| virus de l'hepatitis B | 2 | 1 |
| alcohol | 2 | 1 |
| criptogenètica | 5 | 4 |
| altres | 2 | 2 |
| Temps d'evolució cirrosi (mesos) | 57 ± 77 | 64 ± 59 |
| Mida del tumor | | |
| uninodular ≤ 5 cm | 3 | 6 |
| uninodular > 5 cm | 5 | 5 |
| multinodular | 32 | 28 |
| massiu | - | 1 |
| Clínica | | |
| ascites | 10 (25%) | 7 (17%) |
| síndrome tòxica | 9 (22%) | 7 (17%) |
| dolor abdominal | 3 (8%) | 7 (17%) |

Taula 5.1 (cont) Característiques basals dels malalts inclosos en el Protocol 5 (*).

| | Grup 1 (n = 40) | Grup 2 (n = 40) |
|--|--------------------|--------------------|
| Analítica | | |
| bilirrubina (mg/dL) | 1.2 ± 0.6 | 1.4 ± 0.7 |
| taxa de protrombina (%) | 82 ± 17 | 80 ± 14 |
| albúmina plasmàtica (g/L) | 36 ± 4 | 36 ± 5 |
| ALAT (UI/L) | 91 ± 60 | 107 ± 75 |
| GGT (U/L) | 113 ± 118 | 120 ± 86 |
| fosfatasa alcalina (UI/L) | 310 ± 161 | 341 ± 195 |
| sodi plasmàtic (mEq/L) | 139 ± 3 | 138 ± 5 |
| alfa-fetoproteïna (ng/mL) | | |
| ≤ 20 | 16 | 13 |
| 21-100 | 10 | 12 |
| > 100 | 14 | 12 |
| Child-Pugh (A / B) | 35 / 5 | 32 / 8 |
| Estadi d'Okuda (I / II) | 27 / 13 | 27 / 13 |
| <i>Performance status test</i> (0 / 1 / 2) | 27 / 11 / 2 | 27 / 11 / 2 |

(*) No existiren diferències estadísticament significatives entre els dos grups en relació a cap d'aquests paràmetres basals

Taula 5.2 Causa de mort dels malalts inclosos a ambdós grups d'estudi

| | Grup 1 (n = 40) | Grup 2 (n = 40) |
|------------------------------------|--------------------|--------------------|
| Progressió tumoral | 6 (67%) | 9 (82%) |
| Hemorràgia per varices esofàgiques | 3 (33%) | - |
| Hemoperitoni | - | 2 (18%) |

Resultats expressats com casos (percentatge)

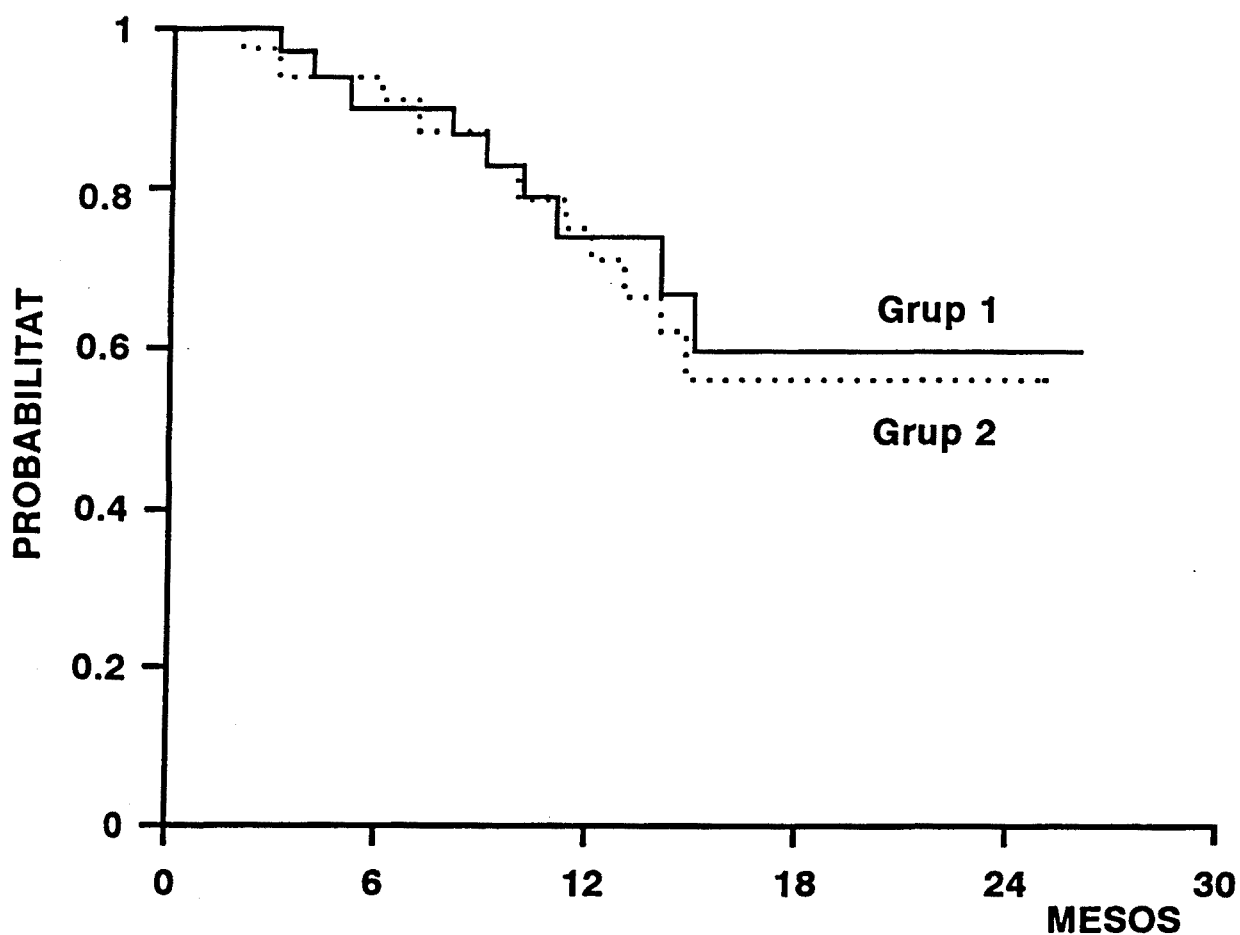


Figura 5.1 Probabilitat actuarial de supervivència dels malalts sotmesos a embolització arterial (Grup 1) i dels pacients control (Grup 2). Com es pot observar, no existiren diferències estadísticament significatives entre els dos grups.

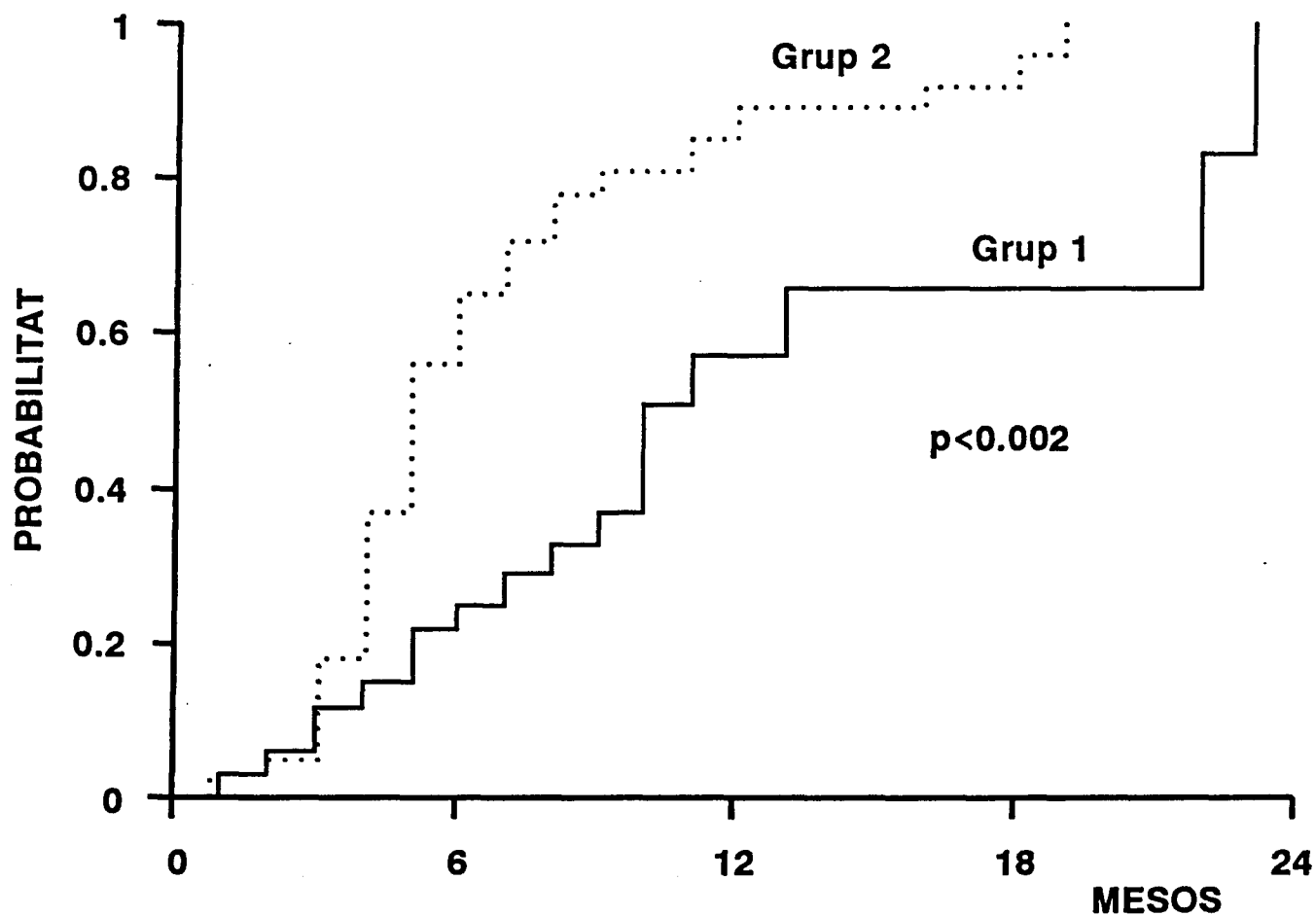


Figura 5.2 La probabilitat de progressió del tumor en els malalts sotmesos a embolització arterial (Grup 1) fou significativament més baixa que en els pacients controls (Grup 2).

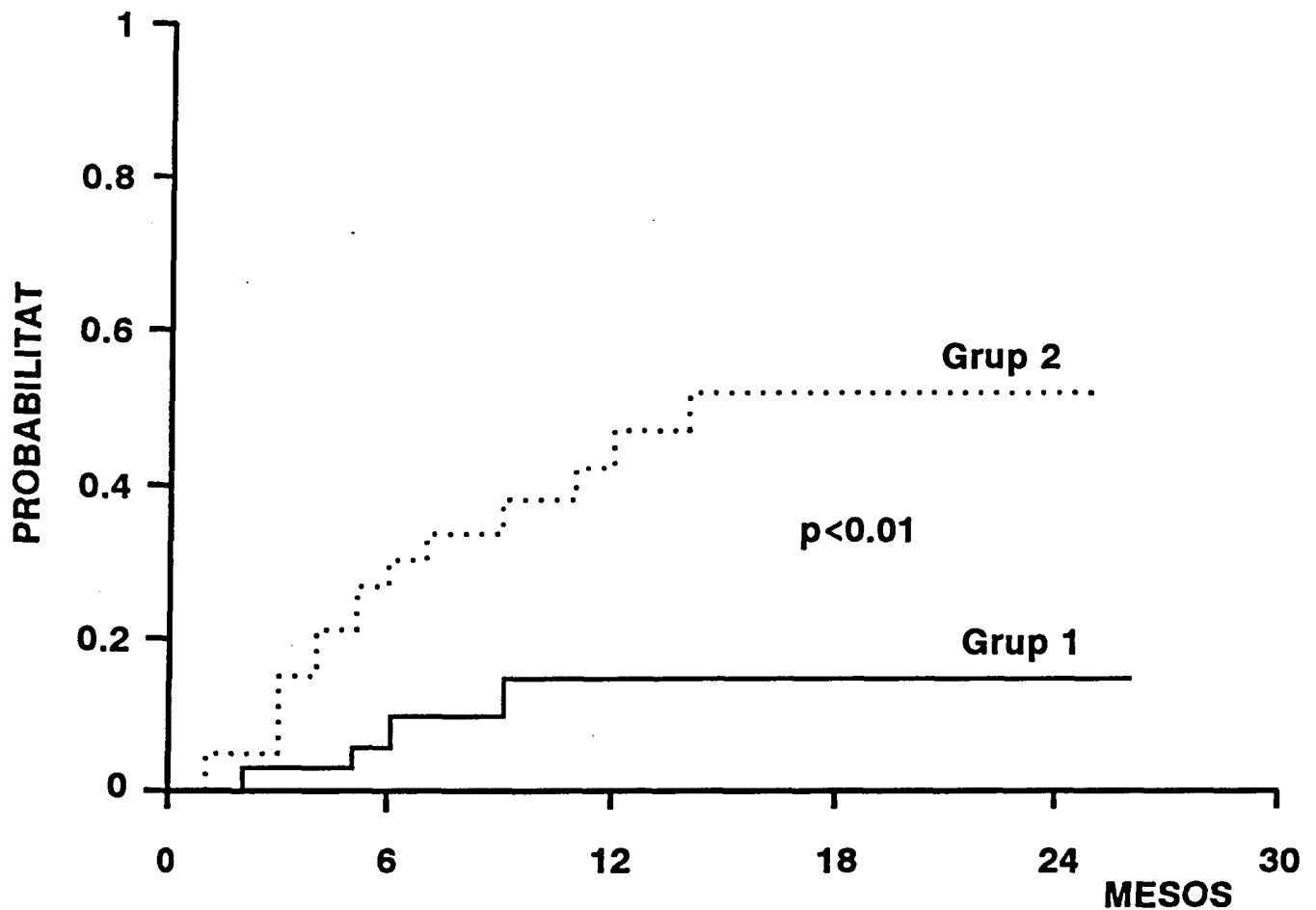


Figura 5.3 La probabilitat de presentar dolor abdominal secundari al creixement del carcinoma hepatocel·lular al llarg del seguiment fou significativament més baixa en els malalts tractats mitjançant embolització arterial (Grup 1) que en els controls (Grup 2).

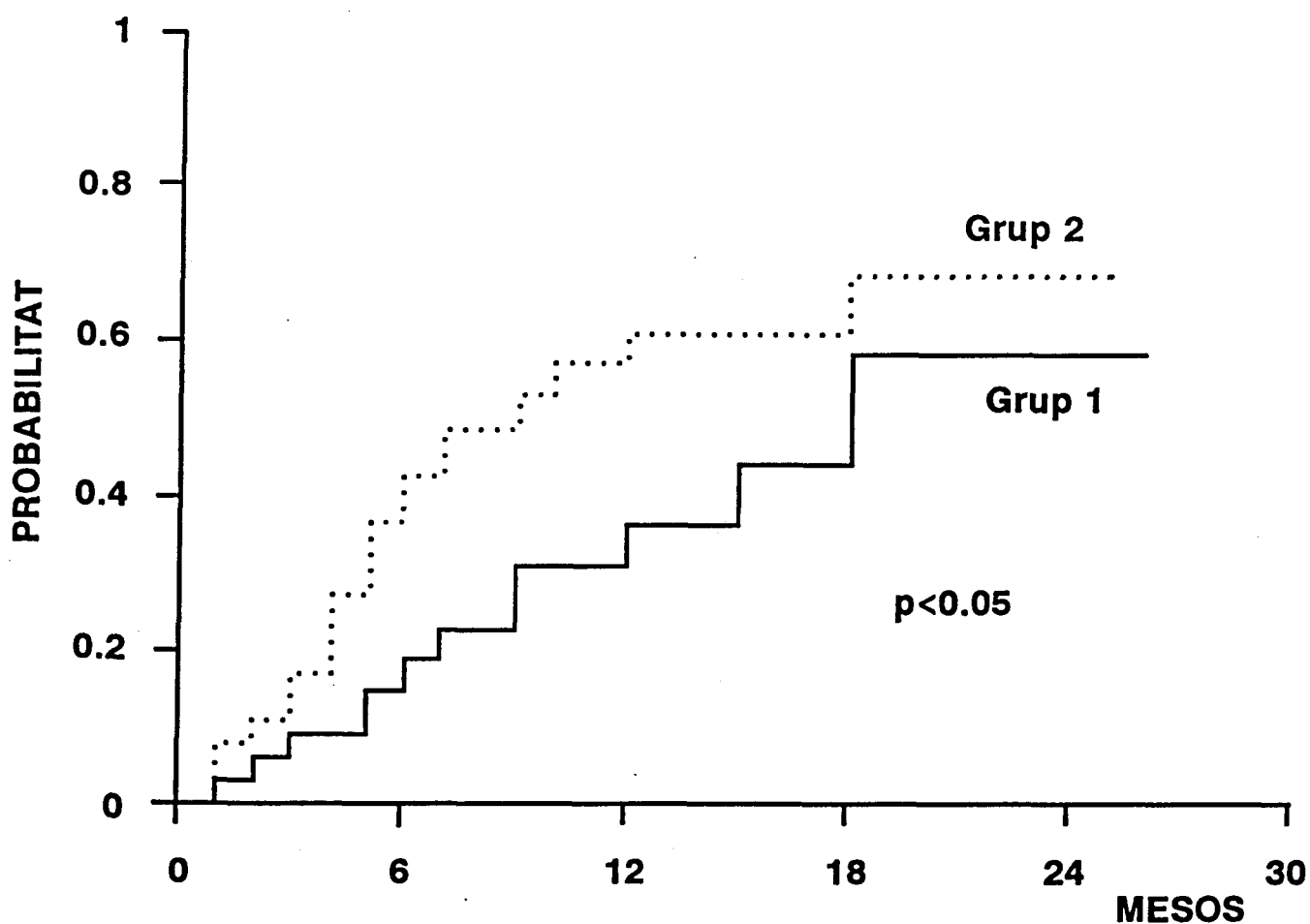


Figura 5.4 La probabilitat de desenvolupar alguna manifestació secundària a carcinoma hepatocel·lular al llarg del seguiment fou significativament més baixa en els malalts sotmesos a embolització arterial (Grup 1) que en els controls (Grup 2).

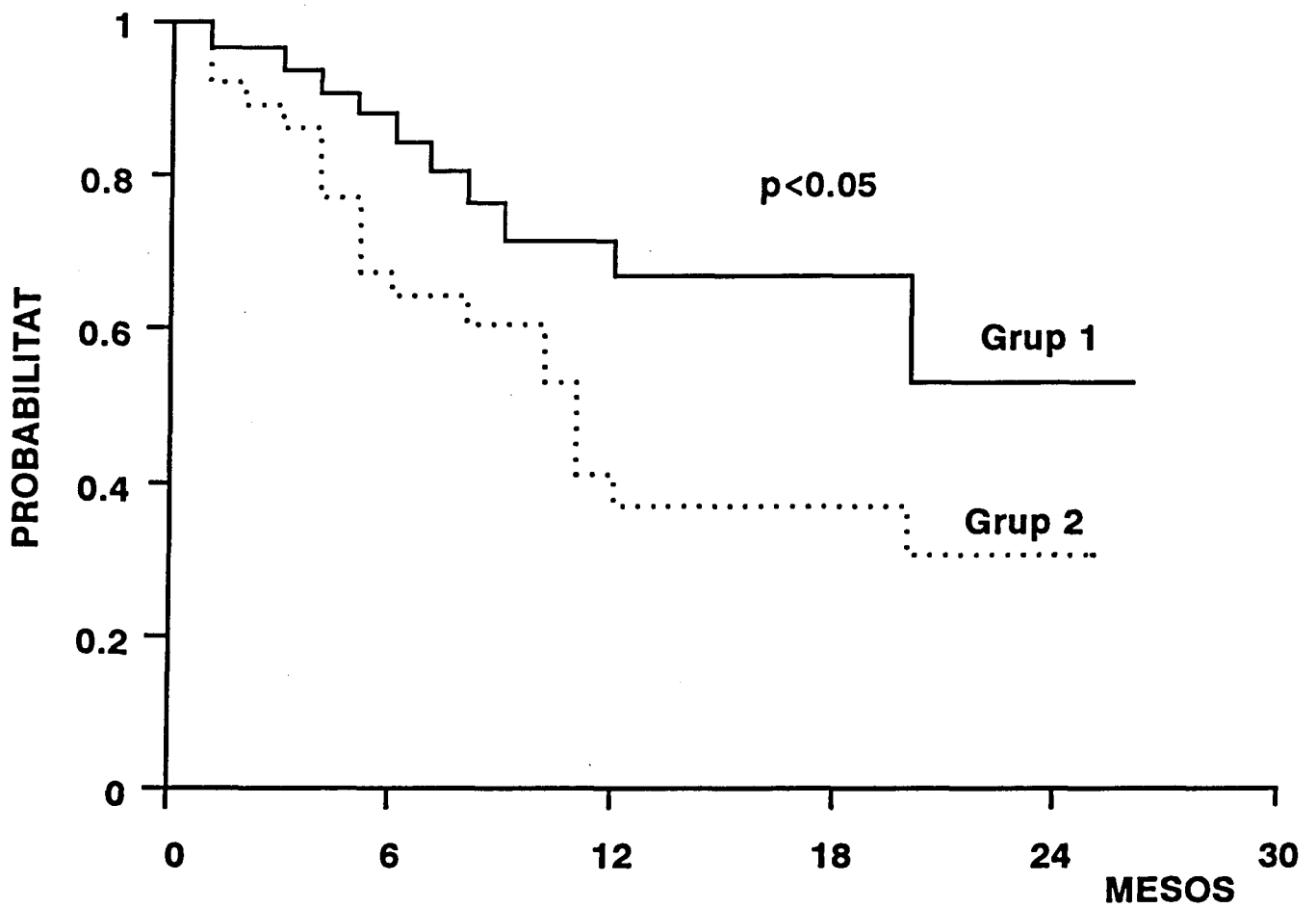


Figura 5.5 La probabilitat de mantenir el *Performance status test* basal al llarg del seguiment fou significativament més elevada en els malalts sotmesos a embolització arterial (Grup 1) que en els controls (Grup 2).